

Das EEG unter Halothananaesthesien

Studie nach 7-tägiger Einnahme von Phenobarbital

Dr. phil. Hermann Fertig

1976

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand: Prof. Dr. A. Doenicke)
der chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Das EEG unter Halothananaesthesien

Studie nach 7-tägiger Einnahme von Phenobarbital

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. phil. Hermann Fertig

aus

Sünching

1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1976	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0074

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	7
1 Zur Durchführung der klinisch experimentellen Untersuchungen	8
1.1 Methode	8
1.2 Versuchspersonen	8
1.3 Versuchsvorbereitung	9
1.4 Versuchsablauf	12
1.5 Benützte Geräte	13
1.6 Erfasste Größen	14
1.7 Auswertung	15
1.8 Ausgewählte EEG Kurven	17
2 Ergebnisse der klinisch experimentellen Untersuchungen	32
2.1 Schlafstadienverlauf	32
2.1.1 Kontrollgruppe	32
2.1.2 Induktionsgruppe	36
2.1.3 Vergleich	41
2.2 Relative Häufigkeit der Schlafstadien	45
2.3 Narkoseverlauf	50
2.4 Graphoelemente	51
2.4.1 Sigma-Aktivitäten	51
2.4.2 Delta-Wellen	51
2.4.3 Weitere Graphoelemente	53
2.5 Okulogramm	55
2.5.1 Rasche Augenbewegungen	55
2.5.2 Langsame Augenbewegungen	57
2.6 Pulsfrequenz	59
2.7 Blutdruck	62
2.8 Atmung	63
2.9 Subjektives Befinden	64
2.10 Neurologische Befunde	67
Zusammenfassung	68
Diskussion	70

Einleitung:

Das Narkotikum Halothan (1,1,1-Trifluor-2brom-2chlor-äthan) wurde 1951 von Suckling synthetisiert und 1956 von Raventós für die klinische Anwendung empfohlen. Als flüchtiges Anaesthetikum galt es zunächst als inert, d.h. als nicht metabolisierbar.

Im Jahre 1963 konnten jedoch R. A. van Dyke u. M. B. Chenoweth (5) in Amerika und A. Stier (10) in Deutschland zeigen, daß Halothan im Körper in kleineren Mengen abgebaut wird und nicht wie ursprünglich angenommen, chemisch unverändert durch die Lunge in der Ausatemluft ausgeschieden wird. Nach Abspaltung von Chlor und Brom ist die Trifluoressigsäure der Hauptmetabolit des Halothanstoffwechsels (Stier (11)). Aus der Trifluoressigsäure- und Bromausscheidung errechneten Rehder et al. (9), daß Halothan im menschlichen Körper zu 15-20% metabolisiert wird. Inwiefern die Metabolisierung bzw. die narkotische Wirkung des Halothan durch Enzyminduktion beeinflusst wird, war partielle Fragestellung eines größeren Forschungsprojektes an der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist es, mit Hilfe des EEG den Einfluß der Enzyminduktion, hervorgerufen durch das Barbiturat Phenobarbital (Luminal^R), auf die narkotische Wirkung des Halothan zu erfassen. Da das EEG einen sehr empfindlichen Indikator für die Bewußtseinslage im Sinne kortikaler Aktivitäten darstellt, der kontinuierlich und ohne störende Außenreize selbst kurzzeitige Vigilanzänderungen zu registrieren vermag, kommt der EEG-Analyse bei der wissenschaftlichen Untersuchung der narkotischen Wirkung von Pharmaka eine besondere Bedeutung zu. Gleichzeitig mit der EEG Analyse wurde bei derselben Versuchsreihe der Einfluß der Enzyminduktion bei Halothannarkosen auf die Metabolite und die Serologie untersucht (Dissertation A. Bauer (2)).

1 Zur Durchführung der klinisch experimentellen Untersuchungen:

1.1 Methode

Der Einfluß der Enzyminduktion auf die Wirkung des Halothan wird untersucht in Form einer Vergleichsstudie. Dazu werden 2 Gruppen von jeweils 8 Versuchspersonen (Vpn) gebildet, die Kontrollgruppe und die Induktionsgruppe, deren Mitglieder sich lediglich dadurch wesentlich unterscheiden sollen, daß die Vpn aus der Induktionsgruppe acht Tage vor der Narkose mit Ausnahme des letzten Tages jeweils abends 2 Tabletten 0,1 Luminal^R (Phenobarbital) einnehmen müssen. An den betreffenden Versuchstagen werden mit allen Vpn die gleichen klinisch experimentellen Untersuchungen durchgeführt und deren Ergebnisse protokolliert. Manifestieren sich beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse gruppenspezifische Unterschiede, so besteht für die Annahme, daß diese durch die Enzyminduktion hervorgerufen worden sind, eine der Signifikanz entsprechende Wahrscheinlichkeit.

1.2 Versuchspersonen

Bei den 16 Vpn handelte es sich ausschließlich um männliche Studenten zwischen 22 und 35 Jahren, die vom Studentenwerk München vermittelt worden waren und sich gegen Entgelt freiwillig für die Studie zur Verfügung stellten. Nach der Reihenfolge ihrer Anmeldung wurden die ersten 8 Probanden zur Kontrollgruppe und die restlichen 8 zur Enzymgruppe zusammengefaßt. Die Vpn waren nach ihren eigenen Angaben alle gesund. Auch ergaben die zu Beginn der Versuche vorgenommenen Untersuchungen keinerlei Hinweise auf eine evtl. bestehende Erkrankung. Blutdruck, Bilirubin, Transaminasen (SGOT, SGPT), alkalische Phosphatase und Serumcholinesterase waren bei allen normal (s. Bauer, A., (2)).

Alle Probanden waren neurologisch unauffällig. Es ergeben

sich damit keine Anhaltspunkte, die Strukturgleichheit der beiden Gruppen als notwendige Voraussetzung für die Vergleichsstudie in Zweifel zu ziehen. In den Tabellen 1 a u. b sind wichtige Merkmale und die Ergebnisse der vor der Narkose an den Vpn durchgeführten Untersuchungen zusammengestellt.

1.3 Versuchsvorbereitung

Die Versuche wurden in der Zeit vom 23.4.75 bis 5.6.75 in einem Raum der Abteilung für Anaesthesie an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München jeweils vormittags mit Beginn zwischen 7.30 Uhr und 7.45 Uhr durchgeführt. Der Raum war ruhig, normal temperiert und halb abgedunkelt. Die Vp war angehalten, in der vorhergehenden Nacht ausreichend zu schlafen und nüchtern zu erscheinen.

Vor Beginn des Versuchs wurde der Proband an Hand eines Fragebogens nach Erkrankungen, Medikamentengebrauch, Alkohol- u. Nikotinverbrauch und seinem derzeitigen Allgemeinbefinden befragt. Dabei wurde auch versucht, das subjektive Befinden der Vp zu ermitteln, indem gefragt wurde nach

Schmerzen (Kopf-, allg. Schmerzen)

Übelkeit

Kältegefühl

Wahrnehmungsstörungen

Müdigkeit

(Diese Fragen wurden nach der Narkose wiederholt.)

Im Anschluß an die Befragung erfolgte eine neurologische Untersuchung (die ebenfalls nach Beendigung der Ableitung wiederholt wurde). Sie umfaßte in erster Linie

den Romberg Stehversuch

die Prüfung der Eudiadochokinese

den Seiltänzerengang

den Blindgang

den Finger-Finger-Versuch

den Finger-Nase-Versuch

den Ferse-Knie-Versuch

die Prüfung auf Nystagmus

und Reflexprüfungen.

Tab. 1a
Kontrollgruppe

Nr.	Signatur	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	RR (mmHg)	Herzfrequenz	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Schlafdauer i. der vorhergehenden Nacht (h)
1	Fu.F.	25	71	176	120/70	76	10	5	7
2	No.K.	33	80	180	120/80	82	12	7	7 1/2
3	Mu.A.	22	73	190	140/85	73	9	6	7
4	Al.S.	30	65	174	110/65	75	10	7	7
5	Pa.R.	25	77	187	120/80	80	9	4	8
6	La.J.	31	60	184	110/80	63	10	7	5. 1/2
7	Sh.S.	35	75	179	140/85	84	12	9	7 1/2
8	Ha.P.	25	80	186	125/65	76	7	5	9

$\bar{x} \pm s$	28,3 $\pm 4,3$	72,6 $\pm 6,7$	182 $\pm 5,3$	123,1 ± 11 / 76,3 ± 8	76,1 ± 6	9,9 $\pm 1,5$	6,3 $\pm 1,5$	7,31 $\pm 0,93$
-----------------	-------------------	-------------------	------------------	----------------------------------	-----------------	---------------	---------------	--------------------

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = Standardabweichung

Die Daten stammen aus der vor dem Versuch vorgenommenen Befragung und Untersuchung.

Tab. 1b

Induktionsgruppe

Nr.	Signatur	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	RR (mmHg)	Herzfrequenz	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Schlafdauer i. der vorhergehenden Nacht(h)
9	Ha.W.	23	75	189	110/70	55	12(7)	5(4)	9
10	Bö.P.	25	76	186	120/65	63	12(9)	5(6)	9
11	Dö.F.	24	57	174	110/70	52	9(10)	6(5)	7
12	Eb.R.	22	70	185	110/70	66	13(10)	8(5)	6
13	Sp.L.	27	70	173	110/80	52	16(15)	8(9)	11
14	Au.E.	24	67	168	110/50	66	10(8)	7(6)	9
15	Kö.P.	24	87	182	115/70	48	9(9)	7(5)	8
16	Sch.A.	22	63	169	110/70	53	12(18)	12(18)	8

 $\bar{x} \pm s$

23,3	70,6	178,2	112 $\pm$ 4	56,9	11,7(10,7)	7,3(7,3)	8,4
$\pm 4,6$	$\pm 8,5$	± 7	± 7	± 7	$\pm 2,2(\pm 3,6)$	$\pm 2,1(\pm 4,3)$	$\pm 1,41$

Die in Klammer angegebenen Werte für SGOT u. SGPT
sind die Werte vor der Luminaleinnahme.

Nach Befragung und neurologischer Untersuchung wurde die Vp für den Versuch vorbereitet. Mit Hilfe einer Elektrodenhaube (Typ Ediswan) wurden 10 stiftförmige Skallelektroden entsprechend einem von Jung angegebenen Ableitungsschema - in zwei paramedianen Reihen in gleichen Abständen frontal, präzentral, zentral, parietal und occipital - angelegt. In der Mitte zwischen den beiden frontalen Elektroden wurde eine Erdungselektrode angebracht. Zwei scheibenförmige Elektroden zur Erfassung der Lid- u. Bulbusbewegungen wurden an den beiden lateralen Lidwinkeln befestigt.

Am linken Nasenflügel wurde der Sensor des Spirometers angeklemt. Sodann legte sich die Vp rücklings auf eine gepolsterte Liege, erhielt eine Nackenstütze untergelegt und wurde zugedeckt. Der die Aufsicht führende Arzt legte am rechten Arm eine verschließbare Dauerkannüle für Injektion und Blutentnahme. Am linken Arm wurde die Blutdruckmanschette befestigt und an den beiden Handgelenken die Elektroden für die 1. Extremitätenableitung des EKG angebracht. Die Vp wurde aufgefordert, während der Ableitung die Augen geschlossen zu halten.

1.4 Versuchsablauf

Zeit	Manipulation
-16. min:	Ableitungsbeginn und Prüfung des Lidschlußeffektes
-15. min:	Prämedikation mit 0,5 mg Atropin RR-Messung alle 5 Minuten
- 2. min:	Injektion von 2-3 mg Alloferin ^R (N,N'-Diallylnortoxiferinium-dichlorid)
- 1. min:	RR-Messung zu Beginn jeder Minute bis zur 30. min einschließlich
0. min:	Injektion von Etomidate (0,30mg/kg KG) innerhalb von 60 sec Injektion von Suxamethonium 70-80mg
1. min:	Zufuhr von Halothan 1,2 Vol% und N ₂ O/O ₂ im Verhältnis 4:2 über Maske

3. min: Intubation und Beatmung mit
Halothan 0,7 Vol% und N_2O/O_2 im Verhältnis
von 4:2
Beatmungsfrequenz: 12 pro Minute
Beatmungsvolumen:
10ml/kg KG · 12 pro Minute
4. min: Injektion von Alloferin^R 6-7 mg
35. min: RR-Messung alle 5 Minuten
60. min: Beatmung mit reinem O_2
RR-Messung alle 15 Minuten
Extubation sobald der Tubus
nicht mehr toleriert wird und die
Vp zu husten beginnt
Absaugen
90. min: Ableitungsstop
Befragung nach Träumen,
subjektiven Empfindungen u. Allgemeinzustand
- 95.-105. min: Ableitung und
Prüfung des Lidschlußeffektes
- 105.-115. min: Ableitungspause
- 115.-120. min: Ableitung und
Prüfung des Lidschlußeffektes
- anschließend neurologische Untersuchung wie zu Beginn
des Versuchs.
- Die einzelnen Manipulationen wurden bei allen Versuchen
von denselben Personen und stets nach der gleichen Me-
thode durchgeführt um den Bedingungen der Beobachtungs-
gleichheit zu genügen.
- Für die Untersuchungen meines Kollegen A. Bauer wurden
in der 10., 20., 30. u. 120. Minute jeweils 20 ml Blut
abgenommen und in der 0. u. 60. Minute je 40 ml, zusam-
men etwa 160 ml während des gesamten Versuchs.

1.5 Benützte Geräte

Für die Narkose wurde ein halboffenes System der Träger-
werke Lübeck mit dem Vapor Halothanverdampfer verwandt.
Zur Ableitung benützten wir ein Neuroscript-Gerät der
Firma Hellige mit 12 Kanälen. Dabei wurde das EEG mit
den ersten acht Kanälen geschrieben. Polygraphisch

wurden auf Kanal 9 das Okulogramm, auf Kanal 10 das EKG in der 1. Extremitätenableitung und auf Kanal 11 das Spirogramm registriert. Die Kanäle 1 mit 9 waren so geeicht, daß 50 uV ein Ausschlag von 6 mm entsprach. Die Verstärker der Kanäle 10 u. 11 (für EKG u. Spirogramm) wurden jeweils so eingestellt, daß die registrierten Größen gut auswertbar waren. Für alle Kanäle wurde als Frequenzblende 70 Hz gewählt. Die Zeitkonstante betrug mit Ausnahme des Kanals 10 (EKG) 0,3 sec. Zur Registrierung des EKG auf Kanal 10 wurde als Zeitkonstante 1,5 sec gewählt. Die Papierlaufgeschwindigkeit betrug stets 15 mm/sec.

Der Spiromat stammte ebenfalls von der Firma Hellige. Er arbeitete auf die Weise, daß Thermistoren im Sensor mit der Temperatur der ein- u. ausgeatmeten Luft ihre elektrischen Eigenschaften verändern.

1.6 Erfasste Größen

EEG:

Mit den 5 Elektroden auf der rechten und auf der linken Kopfhälfte wurden je 4 bipolare Ableitungen durchgeführt und zwar so, daß mit je zwei in anterioposteriöser Reihenfolge aufeinanderfolgenden Elektroden die betreffende Potentialdifferenz gebildet und auf einem Kanal des Neuroscript registriert wurde. Dies ergab folgendes Ableitungsprogramm.

rechts:

frontal-praezentral	Kanal 1
praezentral-zentral	Kanal 2
zentral-parietal	Kanal 3
parietal-occipital	Kanal 4

links:

frontal-praezentral	Kanal 5
praezentral-zentral	Kanal 6
zentral-parietal	Kanal 7
parietal-occipital	Kanal 8

Mit Hilfe der auf diese Weise abgeleiteten und registrierten EEG Kurven wurde visuell die Schlaftiefe der Vp beurteilt.

Okulogramm:

Über die beiden an den lateralen Lidwinkeln befestigten Plattchenelektroden wurden die Augen- u. Lidbewegungen erfaßt und auf Kanal 9 als Okulogramm registriert. Aus diesem ließen sich die raschen (RAB) und die langsamen (LAB) Augenbewegungen bestimmen.

EKG:

Die Registrierung der 1. Extremitätenableitung auf Kanal 10 diente zur Feststellung der Herzfrequenz.

Spirogramm:

Der Spiromat gab während der nasalen Inspiration einen Impuls. Dieser wurde auf Kanal 11 als Spirogramm registriert, aus dem dann die Atemfrequenz bestimmt werden kann.

Blutdruck:

Der Blutdruck wurde unblutig nach Riva-Rocci gemessen und getrennt von den übrigen Größen protokolliert.

1.7 Auswertung

EEG:

Die EEG-Kurven wurden in Intervallen von 40 sec gemäß einer von J. Kugler modifizierten Klassifikation der Schlafstadien nach Loomis beurteilt (s. Abb. 1). Dabei war dem Auswerter nicht bekannt, ob die ihm vorliegende EEG Kurve von einer Vp aus der Kontroll- oder Enzymgruppe stammte. Ferner wurde an Hand der EEG Kurven die Latenzzeit, der Beginn der narkotischen Wirkung, das Ende der narkotischen Wirkung und das Wirkungsende ermittelt. Von den Graphoelementen wurden die K-Komplexe in absoluten Zahlen und die Sigma-Aktivität in Form von Indexzahlen (s. Okulogramm) erfaßt.

Okulogramm:

Bei der Auswertung des Okulogramms wurde zwischen den raschen (RAB) und den langsamen (LAB) Augenbewegungen

STADIENBEZEICHNUNG						EEG-MUSTER	
DEMENT/K	LOUIS	GROSS	VERHALTEN	- A ₀	ROTH	FÜHRENDES KENNZEICHEN	REAKTION
			Wachheit			Normvariante	Lidschlußeffekt
I	A	<i>c</i> <i>very slight sleep</i>	Ernüdung	A ₁ A ₂	1	Δ-Diffusion Δ klein, spärlich, langsam	Lidschlußeffekt Lidschlußeffekt verringert oder paradox
	B	<i>very slight sleep</i>	Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	2a 2b 2c	flache θ σ klein, θ mittelhoch σ mittelhoch, θ mittelhoch	keine kleine Vertex-W. hohe Vertex-W.
II	C	<i>light sleep</i>	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe θ + σ, 30 % d. Zeit hohe θ, 50 % d. Zeit langs. θ, fast kont.	K-Komplexe
III	D	<i>moderately deep sleep</i>	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ bis 30 % d. Zeit δ bis 50 % d. Zeit δ bis 80 % d. Zeit	breite K-Kompl. δ-Aktivation
IV	E	<i>very deep sleep</i>	Tiefer Schlaf	E	5	langs. δ, hoch kontinuierlich	keine
V		<i>early morning sleep</i>	Periodi der Augenbewegungen	PAB	0	flach, rasch, A ₁ —B ₂ mit Augenbew.	z. T. keine (B ₂) z. T. Vertex-W.

Abb. 1: Klassifikation der Schlafstadien nach J. Kugler (7)

unterschieden und beide getrennt bestimmt. Sie wurden ebenfalls in 40sec-Epochen abgeschätzt und in Indexzahlen ausgedrückt. Dabei entspricht die Indexzahl 10 einem 100%-Index, d.h. während der ganzen Epoche von 40 sec waren entsprechende Augenbewegungen (bzw. Sigmaaktivität) vorhanden; die Zahl 5 drückt einen 50% Index aus, d.h. in der Hälfte der Epoche waren sie vorhanden und die Indexzahl 0 bedeutet ein völliges Fehlen der betreffenden Augenbewegungen (bzw. der Sigmaaktivität).

EKG:

An Hand der 1. Extremitätenableitung des EKG wurde die Herzfrequenz durch Auszählen der R-Zacken pro Minute bestimmt.

Spirogramm:

Aus dem Spirogramm wurde die Atemfrequenz durch Auszählen der Inspirationen pro Minute ermittelt.

1.8 Ausgewählte EEG Kurven

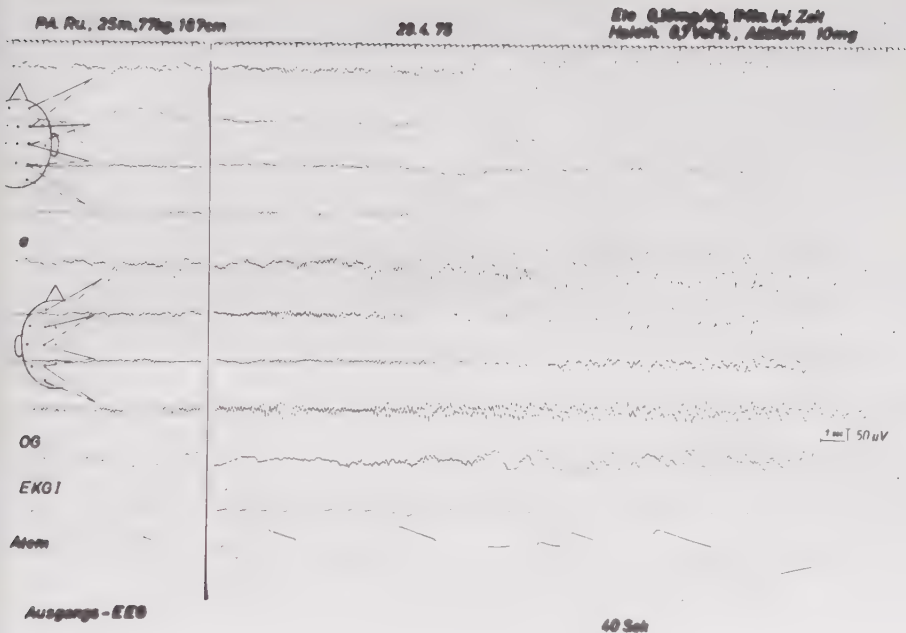


Abb. 2:

PA.Ru., 25m vom 29.4.75; Etomidate 0.3 mg/kg binnen 1 Minute injiziert, anschließend Halothane 0.7 Vol% und Alloferin 10 mg.

a) Links: Ausgangsverhalten mit regelmässiger, spindelig 9-10/sec Grundtätigkeit, 20-50 Mikrovolt. Ca. 30 Sek. nach Injektionsbeginn höhere 7-8/sec Tätigkeit vorne, 40 Sek. nach Injektionsbeginn unregelmässige, bilaterale 4-3/sec Tätigkeit.

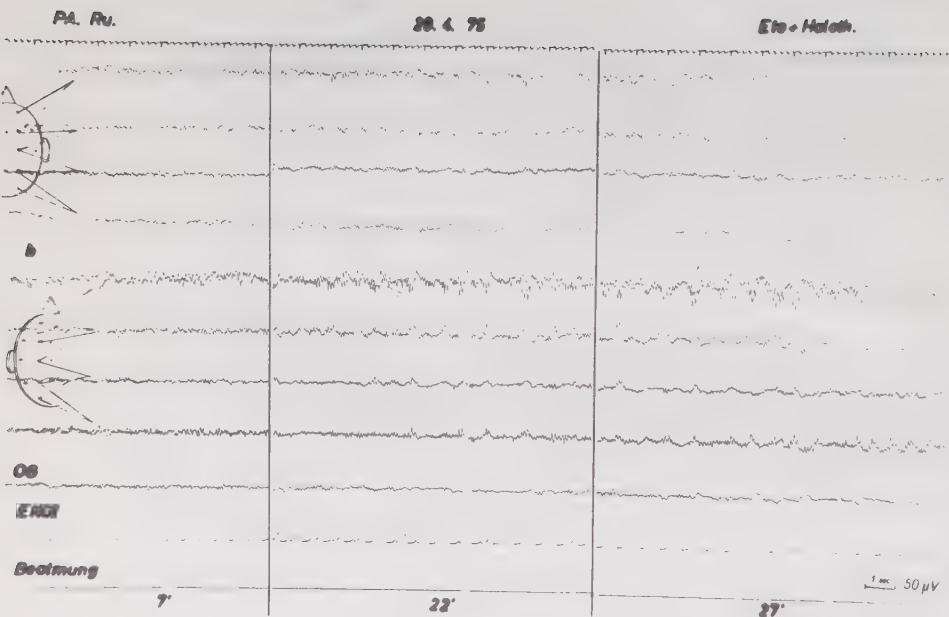


Abb. 2b:

PA.Ru. v. 29.4.75

7. Min. nach Etomidate-Injektion bei Beatmung mit Halothane diffuse, relativ rasche Tätigkeit von 9-11/sec mit niedrigen 12-14/sec Komponenten und unterlagerten, niedrigen 6-7/sec Wellen. In der 22. Minute der Halothane-Beatmung unterlagert bilaterale 2-3/sec Wellen z.T. mit steilen Formen. In der 27. Min. höhere bilaterale 2-3/sec Serien mit steilen Formen.

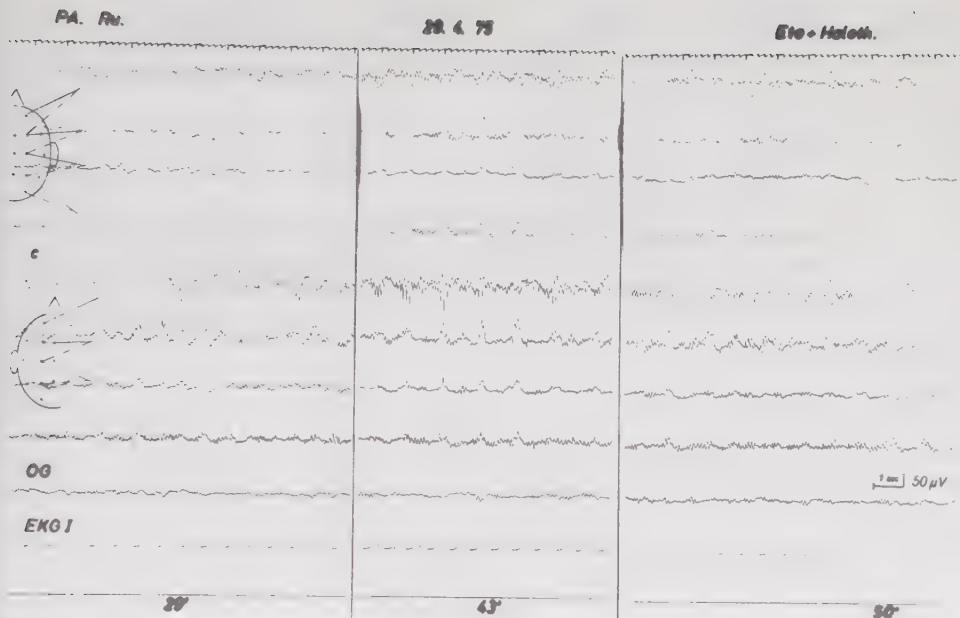


Abb. 2c:

PA.Ru. v. 29.4.75

In der 29. Min. der Halothane-Beatmung bilaterale, längere 1-2/sec Serien z.T. mit steilen Formen. In der 43. Min. 2/sec Wellen mit steilen Formen von niedrigerer Grundtätigkeit getrennt. In der 50. Min. unterlagerte, spärlichere langsame Wellen, weiterbestehende raschere Tätigkeit.

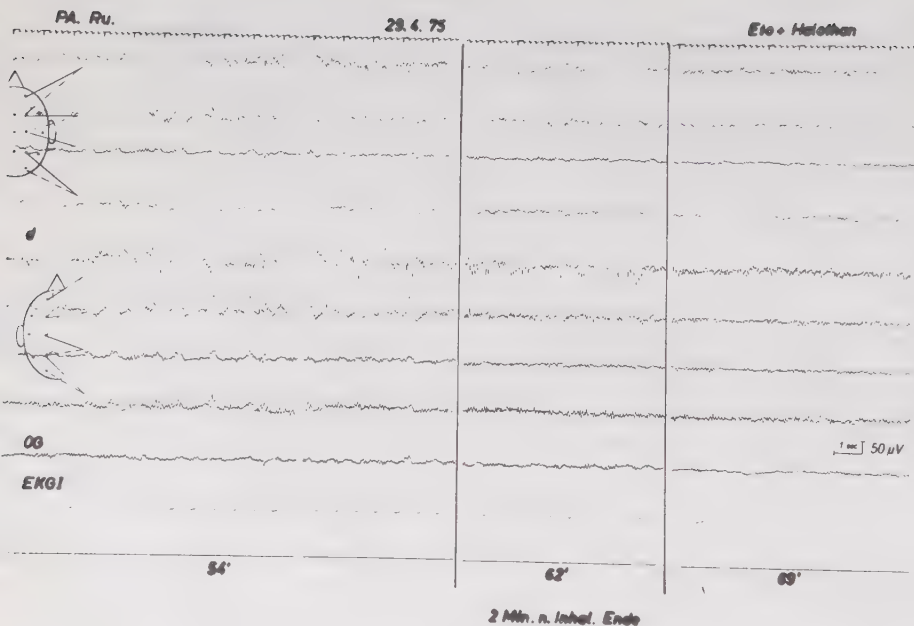


Abb. 2d:

PA. Ru. v. 29.4.75

In der 54. Min. der Halothane-Beatmung unterlagerte 1-2/sec Tätigkeit z.T. in Serien mit steilen Formen.

2 Min. nach Inhalationsende rasche Abnahme der unterlagerten langsamen Wellen, weiterbestehend unterlagerte 4-5/sec und diffuse rasche Tätigkeit von 10-12/sec mit niedrigen rascheren 12-14/sec Komponenten. 9 Min. nach Inhalationsende niedrigere, relativ rasche Tätigkeit von 10-11/sec mit niedrigen rascheren Frequenzen und niedrigeren Amplituden.

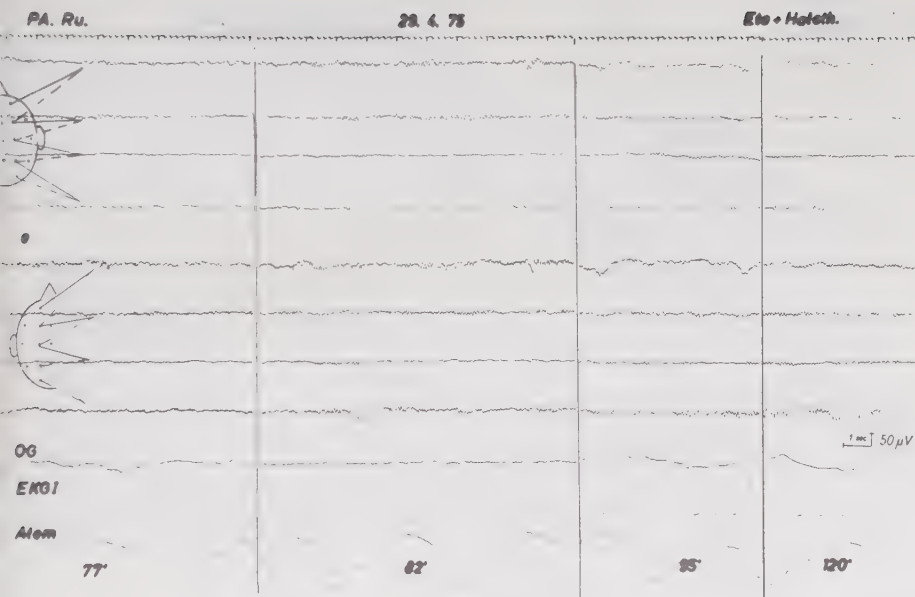


Abb. 2e:

PA. Ru. v. 29.4.75

17 Min. nach Inhalationsende zeitwilig niedrige Grundtätigkeit mit diffusen 6-7/sec Wellen u. überlagernder rascher 15-18/sec Tätigkeit, 10-30 Mikrovolt (offenbar wechselnde, postnarkotische Schläfrigkeitsstadien). 22 Min. nach Inhalationsende zeitweilig regelmässiger, spindeliger 10-11/sec Serien. 35 Min. nach Inhalationsende längere, etwas unregelmässige 9-10/sec Serien, 40 Mikrovolt. 60 Min. nach Inhalationsende spindeliger, relativ regelmässiger 9-10/sec Tätigkeit (Angleich an das Ausgangsverhalten).

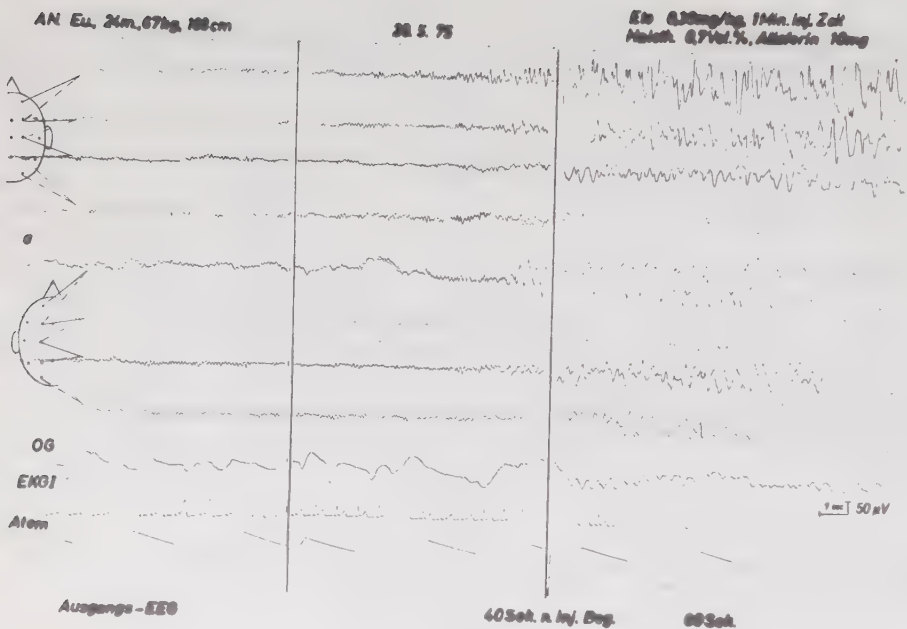


Abb. 3:
AN. Eu., 24m vom 28.5.75. Etomidate 0.3 mg/kg binnen 1 Minute injiziert, anschließend Beatmung mit Halothane 0.7 Vol%, Injektion von Alloferin 10 mg.
a) Ausgangsverhalten mit spindeliger 9/sec Tätigkeit und geringen Unregelmäßigkeiten, Amplituden 20-40 Mikrovolt. 40 Sekunden nach Injektionsbeginn diffuse unregelmäßige 6-5/sec Tätigkeit bis 100 Mikrovolt. 60 Sekunden nach Injektionsbeginn hohe, bilaterale, unregelmäßige 3-2/sec Tätigkeit, 200 Mikrovolt.

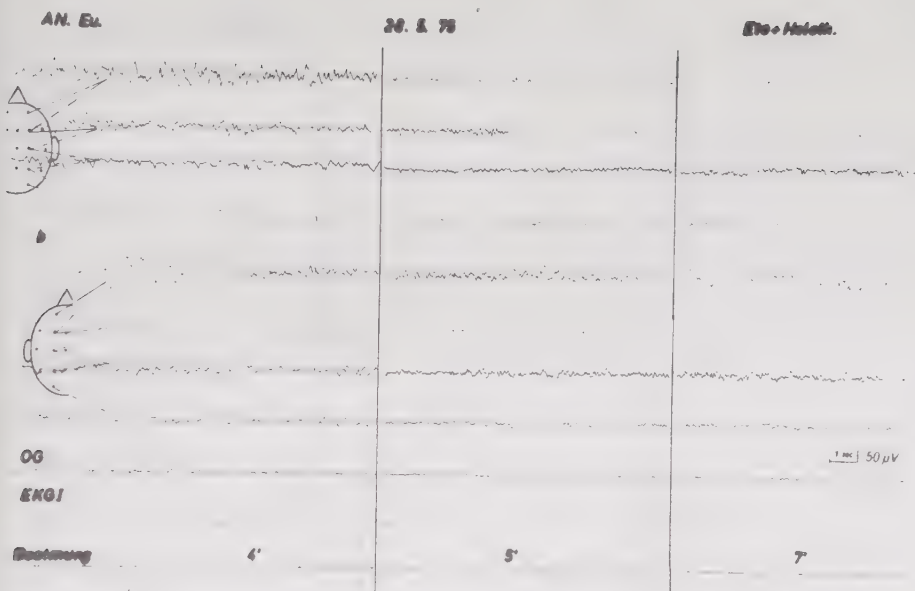


Abb. 3b:

AN. Eu. vom 28.5.75

4 Minuten nach Injektionsende bei Halothane-Beatmung niedrigere, unregelmässige bilaterale 3/sec Tätigkeit von rascheren unregelmässigen 8-9/sec Wellen überlagert. In der 5. Min. nach Halothane-Beatmung dominierend diffuse, unregelmässige 9/sec Tätigkeit mit unterlagerten 3-4/sec Wellen. In der 7. Min. der Halothane-Beatmung weiterbestehend diffuse rasche Tätigkeit mit vermehrt unterlagerten 4-3/sec Wellen z.T. in Serien, frontal bis 80 Mikrovolt.

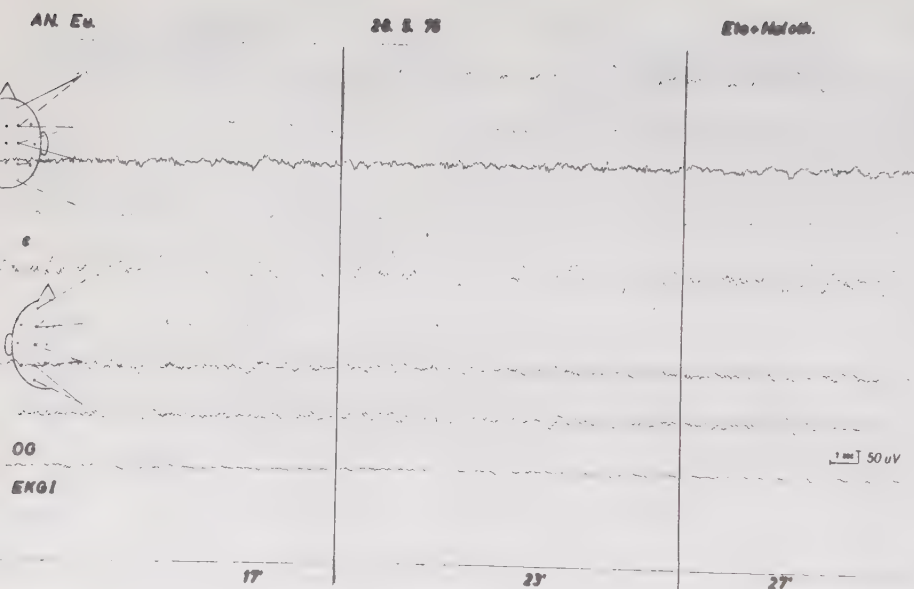


Abb. 3c:

AN. Eu., vom 28.5.75

In der 17. Min. der Halothane-Beatmung bilaterale 3-2/sec Tätigkeit mit steilen Formen von rascheren unregelmässigen 9-10/sec Wellen überlagert. In der 23. Min. höhere 2-1/sec Wellen von rascher Tätigkeit überlagert. In der 27. Min. bilaterale 1-2/sec Serien von rascher Tätigkeit überlagert.

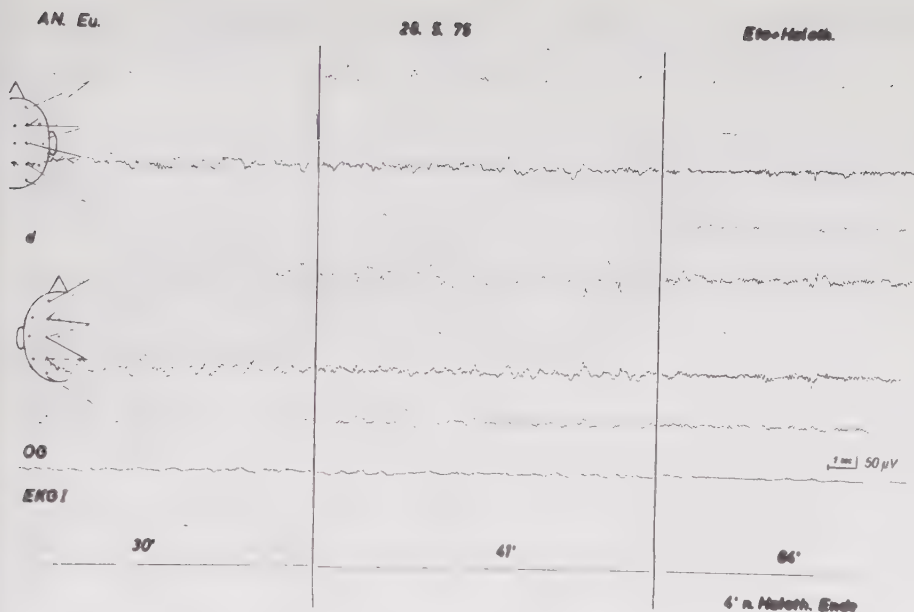


Abb. 3d:

AN. Eu. vom 28.5.75

In der 30. Min. der Halothane-Beatmung längere u. höhere 1-2/sec Serien (von rascher Tätigkeit überlagert). In der 41. Min. zeitweilig niedrigere 2/sec Wellen. 4 Min. nach Inhalationsende diffuse 9-10/sec Tätigkeit, bis 40 Mikrovolt, unterlagerte 3-4/sec Wellen.

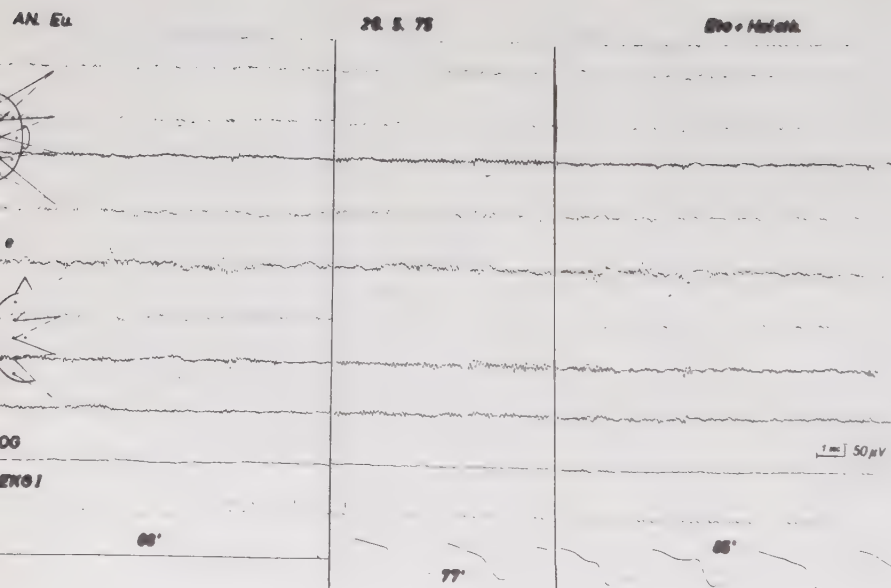


Abb. 3e:

AN. Eu. vom 28.5.75

8 Min. nach Inhalationsende einzelne höhere 9-11/sec Serien und niedrige, raschere 14/sec Wellen bes. zentral. 17 Min. nach Inhalationsende längere 9-8/sec Spindeln diffus z.T. mit Maximum präcentral, von unregelmässiger, niedriger, rascher Tätigkeit überlagert. 25 Min. nach Inhalationsende zeitweilig niedrigere Grundtätigkeit mit rascheren 11-12/sec Wellen mit einzelnen unterlagerten 4/sec Wellen (offenbar wechselnde Vigilanz).

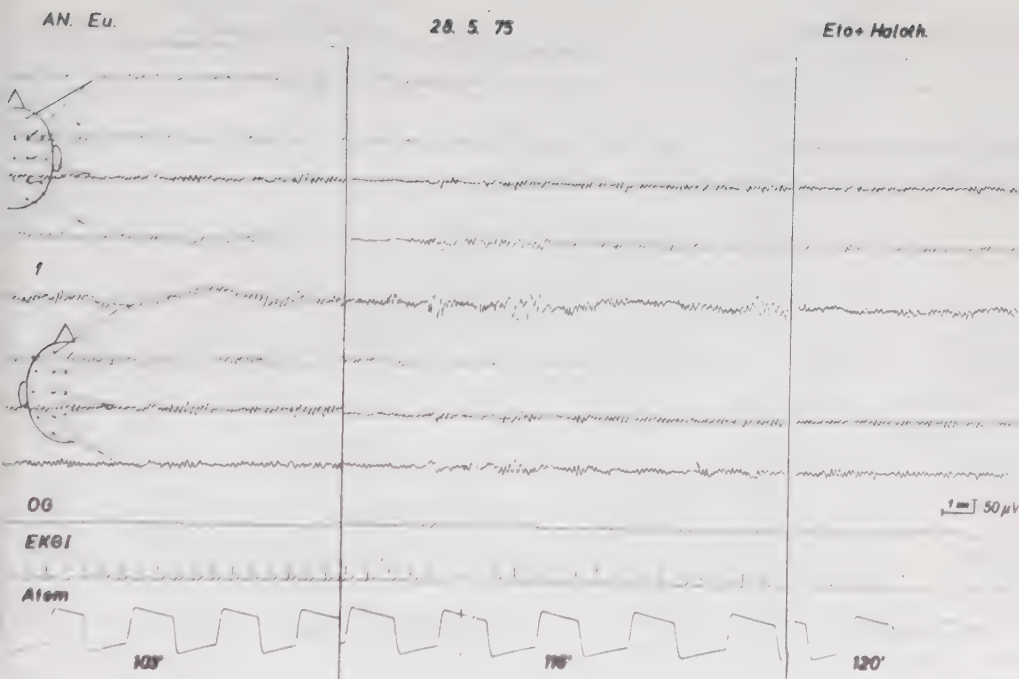


Abb. 3f:

AN. Eu. vom 28.5.75

33 Min. nach Inhalationsende höhere 8-9/sec Serien z.T. diffus mit Maximum präzentral 60 Mikrovolt. 46 Min. nach Inhalationsende unregelmässige 9-7/sec Tätigkeit, zeitweilig unterlagerte 4-5/sec Serien (wechselnde Vigilanz nach Inhalationsende). 60 Min. nach Inhalationsende längere, etwas unregelmässige 9-8/sec Serien z.T. spindelig (höhere und unregelmässiger Grundtätigkeit als im Ausgangsverhalten).

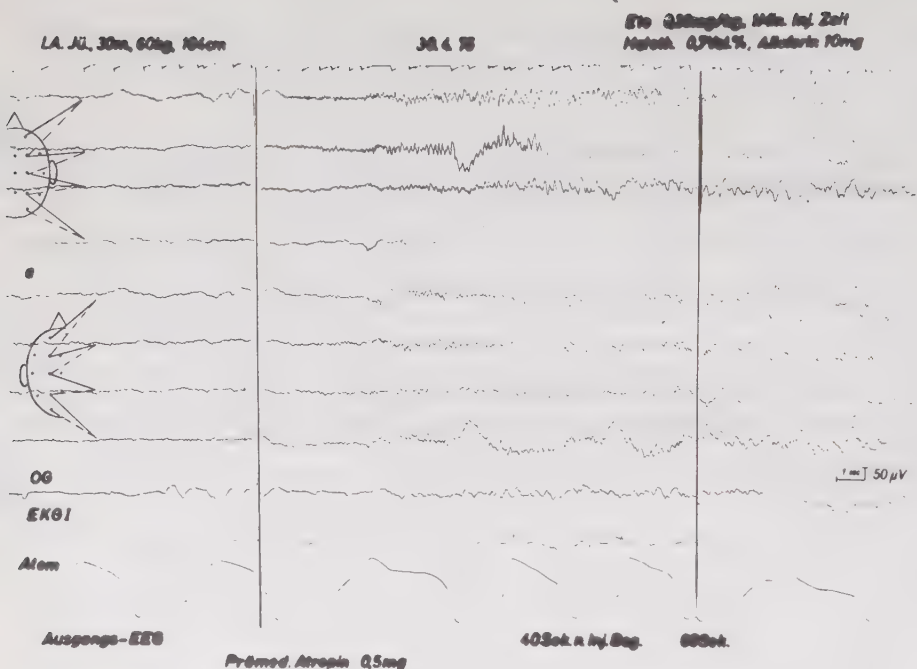


Abb. 4:

LA. Jü., 30m vom 30.4.75. Etomidate 0.3 mg/kg binnen 1 Min. injiziert, anschliessend Beatmung mit Halothane 7 Vol%; Alloferin 10 mg.

a) Ausgangsverhalten (links) mit niedriger, unregelmässige 10/sec Tätigkeit, 20 Mikrovolt; unterlagert diffuse 5-6/sec Wellen. 34 Sekunden nach Injektionsbeginn höhere diffuse 7/sec Tätigkeit. 40 Sekunden nach Injektionsbeginn unterlagerte 4-3/sec Wellen mit Maximum vorne, 100 Mikrovolt. 60 Sek. nach Injektionsbeginn hohe, bilaterale, unregelmässige 4-3/sec Tätigkeit, bis 200 Mikrovolt von unregelmässiger, rascherer 7-8/sec Tätigkeit überlagert.

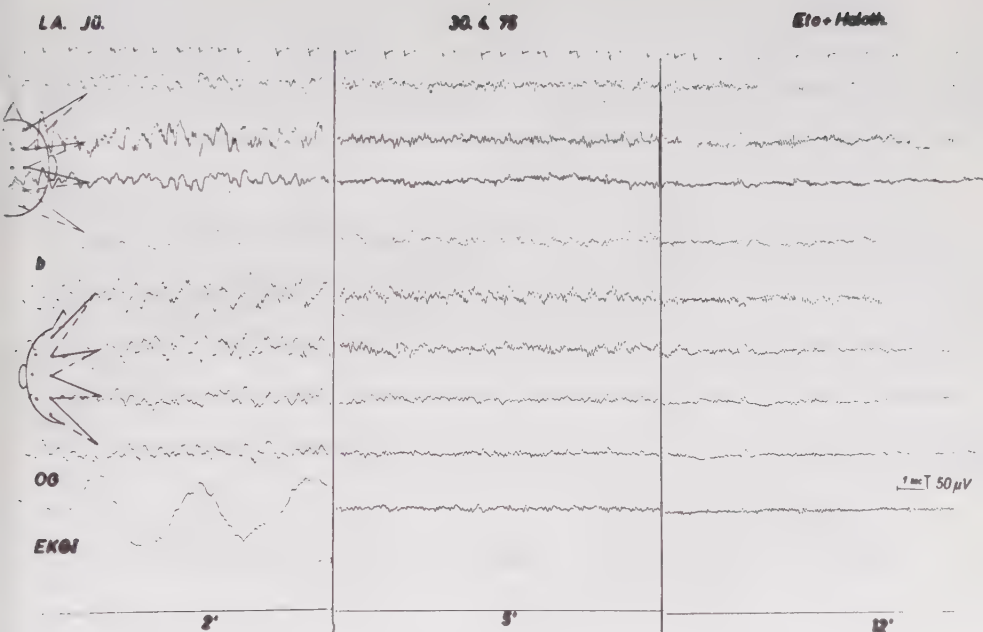


Abb. 4b:

LA. JÜ. v. 30.4.75

2 Min. nach Injektionsende bei Halothane-Beatmung unregelmässige, bilaterale 2-3/sec Tätigkeit, bis 150 Mikrovolt von rascherer unregelmässiger 7-8/sec Tätigkeit überlagert. 5 Min. nach Injektionsbeginn diffuse, rasche, unregelmässige 9-10/sec Tätigkeit, bis 40 Mikrovolt, diffuse, unterlagerte 2-3/sec Tätigkeit bis 60 Mikrovolt. 12 Min. nach Injektionsbeginn spindelartige 11-12/sec Serien vorne, unterlagerte 3/sec Wellen.

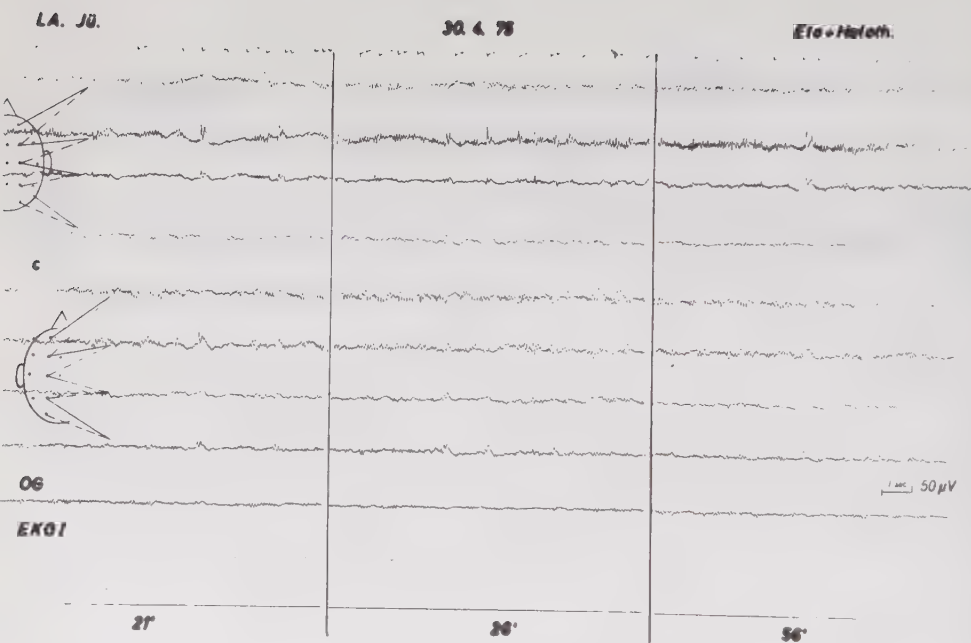


Abb. 4c:

LA. JÜ. v. 30.4.75

21 Min. nach Inhalationsbeginn dominierend diffuse rasche Tätigkeit und einzelne 3/sec Wellen mit steilen Formen bilateral, 60 Mikrovolt. 26 Min. nach Inhalationsbeginn weiterbestehend diffuse rasche Tätigkeit mit einzelnen lang-samen, steilen Wellen. 56 Min. nach Injektionsbeginn unver-änderte, s.T. spindelige rasche 11-12/sec Tätigkeit u. ein-zelne unterlagerte bilaterale 3/sec Wellen mit steilen Formen und einzelne raschere Wellen mit steilen Formen präzentral.

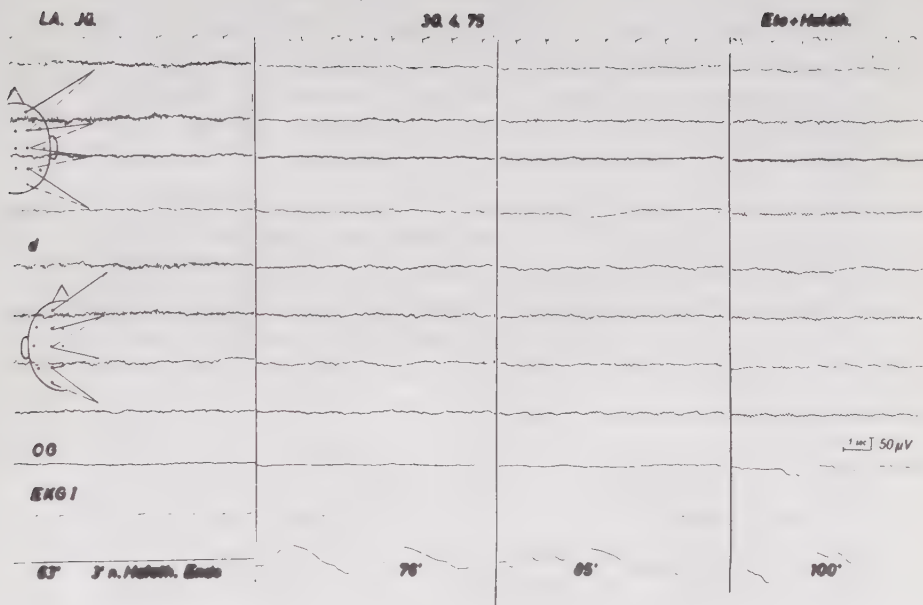


Abb. 4d:

LA. Jü. v. 30.4.75

3 Min. nach Inhalationsende diffuse rasche Tätigkeit von 12-16/sec mit unterlagerten niedrigen 6-7/sec Wellen, 20-30 Mikrovolt. 16 Min. nach Inhalationsende niedrigere 6-7/sec, nur angedeutet niedrige rasche Tätigkeit (wechselnde Vigilanz). 25 Min. nach Inhalationsende gemischte Tätigkeit mit niedrigen, unregelmässigen 6-8/sec Wellen und angedeutet rascher Tätigkeit. 40 Min. nach Inhalationsende längere 9-10/sec Serien, 20 Mikrovolt (stärkere Diffusion der Alpha-Tätigkeit als in Ausgangsverhalten).

2 Ergebnisse der klinisch experimentellen Untersuchungen

2.1 Schlafstadienverlauf

2.1.1 Kontrollgruppe

Im AusgangsEEG lag bei allen 8 Vpn normale Alphas-aktivität als Zeichen aufmerkamer Wachheit vor. Mit Ausnahme von Vp 1 und 2, bei denen sich 2 bzw. 3 Minuten vor Injektionsbeginn eine leichte Ermüdung in Form von Alpha-Diffusion bemerkbar machte, hielt dieser Zustand bis zum Ende der Latenzzeit, im Mittel bis zur 28. Sekunde nach Injektionsbeginn an. Zwischen der 38. und 50. Sekunde fielen alle sehr schnell in Schlafstadien tiefer als C_0 , womit die narkotische Wirkung von Etomidate einsetzte. Ab der 60. Sekunde befanden sich die Vpn 1 bis 7 im Schlafstadium D_2 charakterisiert durch Delta-Wellen im EEG zwischen 50 und 80 Prozent der Zeit. Bei Vp 8 traten die Delta-Wellen sogar kontinuierlich auf, was dem tiefen Schlafstadium E entsprach. Dieser Zustand maximaler Schlaftiefe hielt bei allen Vpn 160 bis 200 Sekunden lang an. In der sich anschließenden Phase des Abflutens von Etomidate und Anflutens von Halothan zeigte sich bei den einzelnen Vpn eine erhebliche individuelle Streuung im Schlafstadienverlauf.

Während Vp 1 und Vp 7 lediglich für den kurzen Zeitraum zwischen der 8. und 9. bzw. 7. und 9. Minute von D_1 auf D_0 absanken, ab der 9. Minute aber bereits wieder Delta-Wellen zwischen 30 und 50 Prozent der Zeit als führendes Zeichen für D_1 bis über das Ende der Halothannarkose in der 60. Minute hinaus aufwiesen, fielen alle übrigen Vpn mehr oder weniger lang in das Induktionsstadium B zurück. So befanden sich in der 7. Minute noch fünf Vpn im mitteltiefen Schlafstadium D und drei im leichten Schlaf C mit hohen Theta-Wellen und Sigma-Aktivitäten. In der 9. Minute zeigten sich bereits bei vier Probanden (Vp 2, 4, 5, 8) mittelhohe Theta-Wellen und kleine bis mittelhohe Sigma-Aktivitäten im EEG, wie sie charakteristisch sind für die Stadien B_1 und B_2 . Vp 3 und Vp 6 hatten zu dieser Zeit die Schlafstadien C_1 , C_2

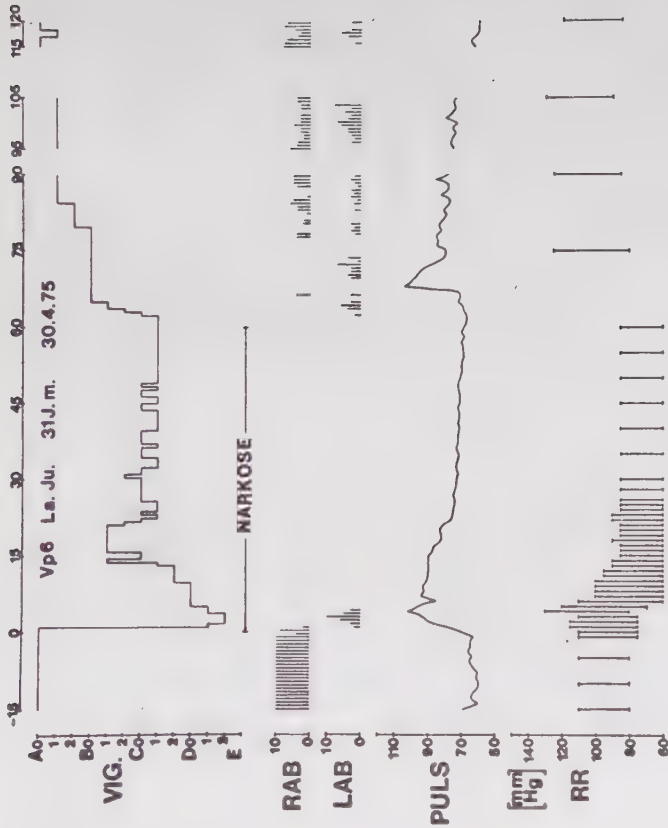


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf von Schlafstadien, raschen und langsamen Augenbewegungen, Pulsfrequenz u. Blutdruck während Halothannarkose 0,7 Vol % und Etomidate 0,30 mg/kg KG bei Vp 6 aus der Kontrollgruppe.

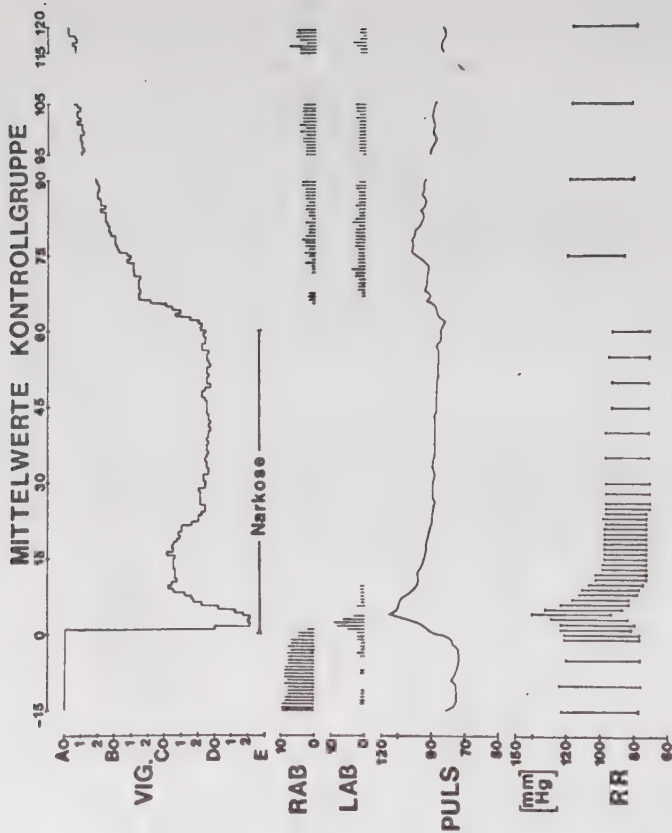


Abb. 6 : Zeitlicher Verlauf der für die Kontrollgruppe gebildeten Mittelwerte von Schlafstadien, raschen und langsamen Augenbewegungen, Pulsfrequenz und Blutdruck während Halothannarkose 0,7 Vol % und Etomidate 0,30 mg/kg KG.

erreicht und fielen erst in der 16. Minute in das Induktionsstadium B_1 zurück. Ab der 19. Minute nahm bei allen Probanden - mit Ausnahme von Vp 1 und Vp 7, die bereits seit der 9. Minute in D_1 waren - die Schlaftiefe wieder stadienweise zu. Vorangingen Vpn 3, 4, 5, 8 und mit 3 Minuten Verspätung Vpn 2 und 6.

Bis zur 26. Minute hatten sie sich alle wieder auf Schlafstadien zwischen C_0 und D_1 eingependelt, wobei sich vier Vpn im Stadium D und vier in C befanden. Das Schlafstadium, das sie um die 26. Minute erreicht hatten, wurde von den Vpn bis über die 60. Minute hinaus fast ohne Veränderung beibehalten. Lediglich Vp 2 sank ab der 48. Minute von C_1, C_2 auf C_0 , während Vp 4 in den letzten 9 Minuten vor Beendigung der Narkose des öfteren von D_0 nach D_1 hinüberwechselte. Nach Beendigung der Inhalationsnarkose und Beatmung mit reinem O_2 in der 60. Minute dauerte es unterschiedlich lange bis sich im EEG der einzelnen Vpn eine Veränderung einstellte. Während bei den Vpn 2, 5, 6 bereits nach 80 Sekunden die Schlaftiefe zurückging, war dies bei den Vpn 1, 7, 8 erst nach 280 bis 320 Sekunden der Fall und bei Vp 3 und Vp 4 nach etwa 150 Sekunden. Zwischen der 62. und 66. Minute unterschritten alle das Schlafstadium C_0 , womit die narkotische Wirkung zu Ende ging. Dabei war zu beobachten, daß im allgemeinen die Veränderung im EEG nach Beendigung der Inhalationsnarkose sowie das Ende der narkotischen Wirkung umso eher eintrat, je flacher das Schlafstadium war, in dem sich die Vp in der 60. Minute befand. So ging bei den Vpn 2, 5, 6, die sich in der 60. Minute lediglich im Stadium C_0 bzw. C_2 befanden, die Schlaftiefe bereits nach 80 Sekunden zurück und das Ende der narkotischen Wirkung trat um die 62. Minute ein, dagegen zeigten sich bei den Vpn 1, 7, 8, die zur 60. Minute das Stadium D_0 bzw. D_1 einnahmen, erst nach 280 bis 320 Sekunden eine Veränderung im EEG und das Stadium C_0 unterschritten sie erst in der 66. bzw. 65. Minute. Eine Ausnahme machte lediglich Vp 4, die sich ebenfalls in D_1 befand, aber bereits nach 120 Sekunden eine Veränderung

im EEG zeigte und schon in der 63. Minute das Ende der narkotischen Wirkung erreichte.

Trotz des schnellen Ansteigens der Schlafstadien über C_0 dauerte es im Mittel noch etwa eine Viertelstunde, bis die Vpn aus dem Schlaf erwachten und Ermüdungsstadien A_1, A_2 einnahmen. Das Ausgangsverhalten im EEG und damit das Wirkungsende trat bei den Vpn zu stark differierenden Zeitpunkten ein. Während bei Vp 3 bereits in der 82. Minute im EEG das Ausgangsmuster auftrat, war dies bei Vp 7 in der 99. Minute und bei Vp 1 erst in der 105. Minute der Fall. Bei den übrigen Vpn kam es um die 90. Minute herum zu einer Beendigung der Wirkung. Dabei zeigte sich, daß sich die Abflutungszeit, das ist die Zeit vom Beginn der ersten Wirkungsminde rung bis zum Wiederauftreten des Ausgangsverhaltens, nicht in die beobachtete Korrelation zwischen Schlaf tiefe, Zeit bis zum Beginn der ersten EEG Veränderung und Zeit bis zum Ende der narkotischen Wirkung miteinbeziehen läßt. Es ist zwar auch bei den mitteltief schlafenden Vpn 1 und 7 die Abflutungszeit am längsten, aber für die übrigen Vpn gilt nicht, daß die Abflutungszeit umso kürzer war, je leichter das Schlafniveau zu Ende der Inhalationsnarkose gewesen war.

Während der Ableitungsperiode von der 95. bis 105. Minute fand sich bei allen Vpn im EEG eine etwas diffuse und verkleinerte Alpha-Tätigkeit als Ausdruck der Ermüdung, die jedoch gegen Ende abnahm. In der 105. Minute trat bereits bei vier Vpn wieder normale Alpha-Tätigkeit im EEG auf.

Während des dritten Ableitungsintervalls zwischen der 115. und 120. Minute fanden sich nur noch bei Vp 1 und Vp 5 Zeichen leichter Ermüdung. Die übrigen Vpn waren voll wach mit kleinen spontanen Vigilanzschwankungen.

2.1.2 Induktionsgruppe

Im AusgangsEEG zeigten die Probanden der Induktionsgruppe - mit Ausnahme von Vp 9 - während der ersten 16 Minuten vermehrt spontane Vigilanzschwankungen bis hin

zum Ermüdungsstadium A_2 . Zu Beginn der Etamidate-Injektion in der nullten Minute befanden sich Vp 10 und Vp 16 im Stadium A_1 , Vp 14 im Stadium A_2 und die übrigen Vpn wiesen im EEG normale Alpha-Tätigkeit auf bis zum Ende der Latenzzeit, die im Mittel 29 Sekunden lang anhielt. Zwischen der 30. und 44. Sekunde fielen dann die Probanden in Schlafstadien tiefer als C_0 , Vp 15 jedoch erst in der 62. Sekunde. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe erreichten etwa 100 Sekunden nach Injektionsbeginn nicht nur eine, sondern 7 Vpn - das sind alle Probanden der Induktionsgruppe mit Ausnahme von Vp 11 - das tiefe Schlafstadium E mit langsamen kontinuierlichen Delta-Wellen. Dieser Zustand maximaler Schlaftiefe hielt 80 bis 120 Sekunden lang an, gefolgt von einem zweiminütigen Intervall, in dem sich alle Vpn im Stadium D aufhielten. Etwa von der 6. Minute an - für Vp 14 von der 8. Minute an - wird das Schlafniveau wieder flacher. Dabei zeigt sich auch bei den Probanden der Induktionsgruppe während der Phase des Abflutens von Etamidate und des Anflutens von Halothan bis zur 20. Minute eine individuelle Streuung im Schlafstadienverlauf. Während Vp 11 und Vp 14 zu keiner Zeit das mittlere Schlafniveau D verließen und nur für 2 bzw. 3 Minuten von D_1 nach D_0 überwechselten, sanken Vpn 9, 10, 15, 16 zwischen der 7. und 10. Minute in das leichte Schlafstadium C_1 und Vpn 12 und 13 in C_2 ab. Im Unterschied zu den Probanden der Kontrollgruppe, die in der 9. Minute in das Induktionsstadium B zurückfielen, erreichte aus der Induktionsgruppe keine einzige Vp dieses Stadium, sondern die Schlafstadien lagen bei allen Vpn der Induktionsgruppe auch während der Phase des Abflutens von Etamidate und Anflutens von Halothan tiefer als C_1 . Zwischen der 10. und 13. Minute - bzw. ab der 16. Minute bei Vp 9 - nahm die Schlaftiefe wieder zu. In der fünfzehnten Minute befanden sich bereits wieder 5 Vpn im mitteltiefen Schlafstadium D und ab der 21. Minute waren es schon alle Vpn. Dieser Zustand hielt unverändert bis über die 60. Minute hinaus an, mit Ausnahme von Vp 15, die ab der 52. Minute von D_1 über D_0 in C_2 verblieb.

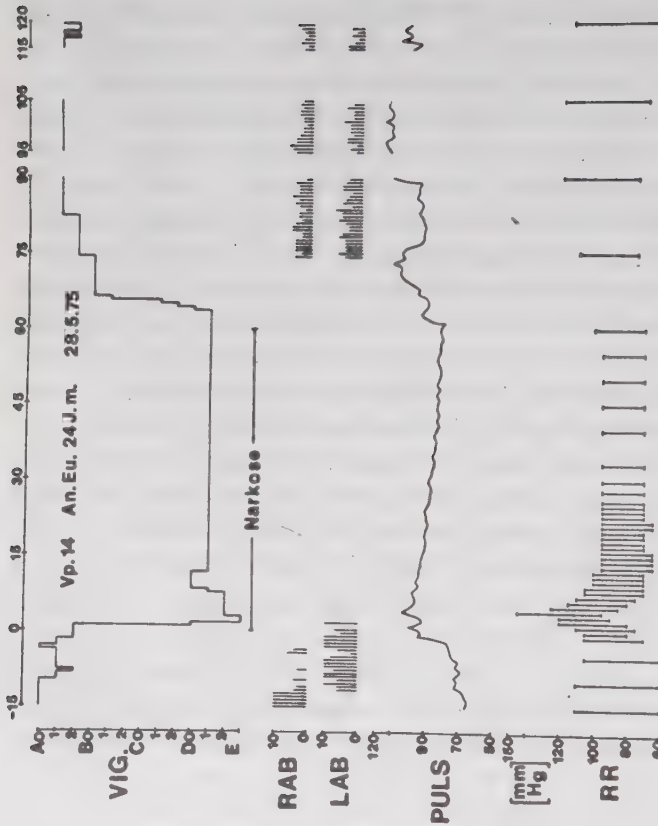


Abb. 7 : Zeitlicher Verlauf von Schlafstadien, raschen und langsamen Augenbewegungen, Pulsfrequenz und Blutdruck während Halothannarkose 0,7 Vol % und Etamidate 0,30 mg/kg KG bei Vp 14 aus der Induktionsgruppe.

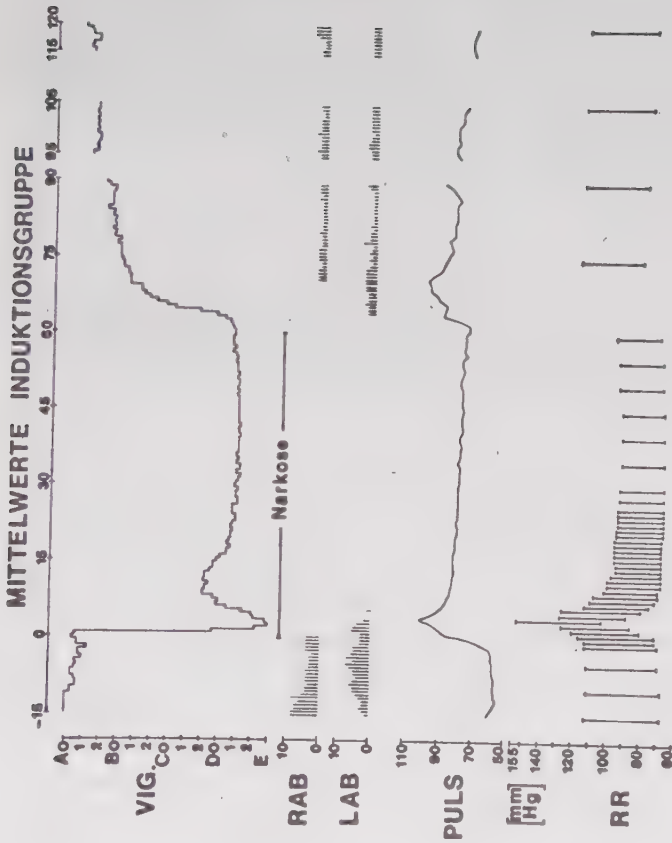


Abb. 8 : Zeitlicher Verlauf der für die Induktionsgruppe gebildeten Mittelwerte von Schlafstadien, raschen und langsamen Augenbewegungen, Pulsfrequenz und Blutdruck während Halothannarkose 0,7 Vol % und Etomidate 0,30 mg/kg KG.

Ansonsten schwankten zwischen der 21. und 60. Minute die Schlafstadien der Vpn nur insofern, daß einige Vpn (Vp 10, 11, 12) nach kurzen Aufenthalten in D_2 oder D_0 wieder das Stadium D_1 einnahmen. So befanden sich z.B. in der 50. Minute alle Vpn bis auf Vp 9, die immer in D_0 verblieb, im Stadium D_1 . Zu Ende der Inhalationsnarkose war Vp 15 in C_2 , Vp 9 in D_0 , Vp 11 in D_2 und die übrigen waren in D_1 .

Auf die Beendigung der Inhalationsnarkose und Beatmung mit reinem Sauerstoff in der 60. Minute reagierten die Vpn bereits nach 80 bis 200 sec mit einem sehr raschen Ansteigen der Schlaftiefe. Innerhalb von 2 Minuten kehrten 6 Probanden (Vpn 10, 11, 13, 14, 15, 16) von D_1 nach B_1 zurück. Bei Vp 9 dauerte es 200 Sekunden bis sie von D_0 nach B_1 aufstieg und bei Vp 12 sogar 7 Minuten. Die bei der Kontrollgruppe beobachtete Korrelation zwischen Schlaftiefe, Zeit bis zur Veränderung im EEG und Zeit bis zur Beendigung der narkotischen Wirkung ließ sich bei der Induktionsgruppe nicht nachweisen. Bis zur 66. Minute wurde von allen Vpn - mit Ausnahme von Vp 12, bei der dies erst in der 69. Minute der Fall war - das Stadium C_0 unterschritten, womit sich das Ende der narkotischen Wirkung anzeigte. So befanden sich in der 70. Minute bereits alle Vpn wieder im Induktionsstadium, und zwar fünf in B_0 und drei in B_1 . Auffallenderweise zeigten von der 74. bis 76. Minute alle acht Vpn der Induktionsgruppe dasselbe EEG Muster in Form von flachen Theta-Wellen, wie es dem Stadium B_0 entspricht. In der 80. Minute hatte bereits die Hälfte der Gruppe A_2 erreicht und in der 90. Minute waren sechs Vpn in A_2 und zwei in B_0 . Damit erreichten zwar die Vpn aus der Induktionsgruppe das Stadium A etwas früher als die aus der Kontrollgruppe, aber in der 90. Minute war die Anzahl der Vpn, die sich in A befanden, in beiden Gruppen gleich.

Das AusgangsEEG und damit das Wirkungsende trat bei den Vpn 10, 14, 16 zwischen der 79. und 83. Minute auf, bei den Vpn 9, 11, 12, 15 kurz vor Ende des ersten Ableitungsintervalls um die 90. Minute; dagegen erreichte

Vp 13 ihr AusgangsEEG nicht mehr innerhalb des Versuchs, d.h. erst nach der 120. Minute.

Während des Ableitungsintervalls von der 95. bis 105. Minute besaßen alle Vpn im EEG Ermüdungszeichen, die den Stadien A_1 bzw. A_2 entsprachen. Vp 13, die das Wirkungsende erst nach der 120. Minute erreichte, verblieb die ganze Zeit über im leichten Schlaf B_0 . Im Gegensatz zur Kontrollgruppe nahm bis zur 105. Minute bei den Vpn der Induktionsgruppe die Müdigkeit eher zu als ab.

Erst gegen Ende der dritten Ableitungsperiode schwand bei den Vpn 9, 12, 15 die Müdigkeit und sie erreichten um die 120. Minute den Zustand der vollen Wachheit. Die restlichen fünf Vpn verblieben auch zu Versuchsende noch in A_1 .

2.1.3 Vergleich

Vergleicht man die Schlafstadienverläufe von den Vpn aus der Kontrollgruppe mit denen aus der Induktionsgruppe, so fällt zunächst auf, daß das Streuspektrum und damit die individuelle Schwankungsbreite innerhalb der Induktionsgruppe wesentlich geringer ist als innerhalb der Kontrollgruppe. Einen Eindruck hiervon geben die Tabellen 2a und 2b, in denen für jede Gruppe die Anzahl der Vpn, die sich zu verschiedenen Zeiten in den einzelnen Schlafstadien befanden, erfaßt ist. So reicht z.B. in der 10. Minute das Reaktionsspektrum innerhalb der Kontrollgruppe von B_1 bis D_1 , innerhalb der Induktionsgruppe jedoch nur von C_1 bis D_1 .

Während sich die Vpn der Induktionsgruppe von der 25. bis 50. Minute alle im mitteltiefen Schlafstadium D befanden, nahmen in dem gleichen Zeitraum die Vpn aus der Kontrollgruppe Schlafstadien von B_1 bis D_1 ein. Auch nach Beendigung der Inhalationsnarkose in der 60. Minute zeigen die Schlafstadien der Vpn aus der Induktionsgruppe einen einheitlicheren Verlauf. So befanden sich von der 74. bis 76. Minute alle 8 Vpn der Induktionsgruppe in B_0 , während zur gleichen Zeit die Vpn aus der Kontrollgruppe die stark differierenden Stadien A_1 , B_0 , B_1 , C_2 einnahmen.

a) Kontrollgruppe

	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
0. Min.	6	2											
5.								3		1	3	1	
10.					2	1	1	1	1		2		
15.					3	1		2			2		
20.					2			2	2		2		
25.							1	1	3	1	2		
30.						1		2	1	2	2		
35.							1	1	2	2	2		
40.								1	2	3	2		
45.							2	1		2	3		
50.							1	2	1		4		
55.							1	2		2	3		
60.							1	2	1	1	3		
65.				2		1	2	1			2		
70.				2	4		1	1					
75.		1		3	3				1				
80.		1	1	5	1								
85.		2	1	5									
90.		4	2	2									

b) Induktionsgruppe

	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
0. Min.	5	2	1										
5.										2	3	3	
10.								1	3	2	2		
15.									1	2	3	1	
20.									1	2	4	1	
25.										3	5		
30.										3	4	1	
35.										1	5	2	
40.										2	5	1	
45.										1	6	1	
50.										1	7		
55.									1	1	5	1	
60.									1	1	5	1	
65.							2		4	2			
70.				5	3								
75.				8									
80.			4	4									
85.		2	3	3									
90.		3	3	2									

Tab. 2: Anzahl der Vpn, die sich zu der angegebenen Zeit in den betreffenden Vigilanzstadien befanden.

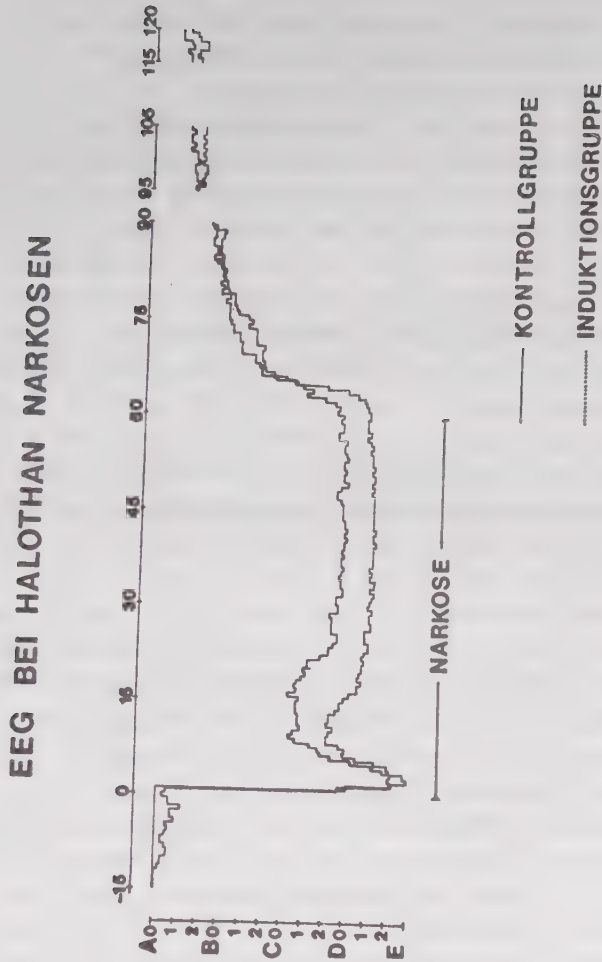


Abb. 9 : Vergleichende Darstellung des mittleren Schlafstadienverlaufs bei der Kontroll- und Induktionsgruppe.

Somit läßt sich zusammenfassend festhalten, daß die Schlafstadienverläufe innerhalb der Induktionsgruppe uniformer waren als innerhalb der Kontrollgruppe. In den Mittelwertskurven der Schlafstadien von den Vpn der beiden Gruppen (s. Abb. 9.) manifestieren sich sodann folgende weiteren Unterschiede:

- 1) Bei den Probanden der Induktionsgruppe finden sich gegenüber der Kontrollgruppe im Ausgangs-EEG vermehrt spontane Vigilanzschwankungen in Form von Verkleinerung und Diffusion der Alphasaktivität.
- 2) Das Wirkungsmaximum von Etomidate ist bei der Kontrollgruppe niedriger als bei der Induktionsgruppe, insofern aus der ersteren 7 Vpn das Stadium D_2 und nur eine das Stadium E erreichen, hingegen 7 Vpn der Induktionsgruppe in das tiefe Schlafstadium E fallen und nur eine in D_2 .
- 3) Während der Phase des Abflutens von Etomidate und Anflutens von Halothan nimmt die Schlafstadien bei den Vpn der Induktionsgruppe weniger ab als bei der Kontrollgruppe.
- 4) Das Wirkungsmaximum von Halothan ist bei der Kontrollgruppe niedriger als bei der Induktionsgruppe, insofern alle Vpn der Induktionsgruppe das mittlere Schlafstadium D erreichen, von der Kontrollgruppe jedoch nur etwa die Hälfte der Vpn und die übrigen im leichtesten Schlafstadium C verbleiben.
- 5) Trotz der tieferen Schlafstadien zu Ende der Inhalationsnarkose kehren die Vpn der Induktionsgruppe schneller in die Stadien A_2, B_0 zurück als die Vpn der Kontrollgruppe.
- 6) Postnarkotische Ermüdungszeichen und Vigilanzschwankungen treten bei den Vpn der Induktionsgruppe länger und vermehrt auf als bei der Kontrollgruppe.

2.2 Relative Häufigkeit der Schlafstadien

Die relative Häufigkeit der Schlafstadien gibt den prozentualen Anteil der einzelnen Schlafstadien E, D_2, D_1, D_0 usw. während der Ableitungszeit vom Beginn der Etamineinjektion bis zum Ende der ersten Ableitungsperiode in der 90. Minute wieder. Von den relativen Häufigkeiten der jeweiligen Schlafstadien, wie sie für die einzelnen Vpn ermittelt wurden, haben wir für jede Gruppe den Mittelwert gebildet und in der Abb. 16 in Form von Säulen graphisch dargestellt. Vergleicht man die beiden Abbildungen miteinander, so fällt zunächst die gleichmäßigere prozentuale Belegung der Schlafstadien bei der Kontrollgruppe auf. Von den 13 Vigilanzstadien besitzen bei der Kontrollgruppe sieben ($A_2, B_0, B_1, C_0, C_1, C_2, D_0$) einen etwa gleichen Anteil von 9 bis 12 Prozent an der erfaßten Ableitungszeit. Im Gegensatz hierzu haben in der Induktionsgruppe sechs Vigilanzstadien ($A_0, A_1, B_2, C_0, C_1, E$) einen Anteil von jeweils weniger als 3 Prozent und dafür gibt es aber ein markantes Häufigkeitsmaximum von 35 Prozent bei D_1 . Auch liegt das Häufigkeitsminimum nicht wie in der Kontrollgruppe bei den Randstadien A_0 und E , sondern beim Induktionsstadium B_2 .

Die drei aufeinanderfolgenden Vigilanzstadien B_2, C_0, C_1 werden von den Vpn aus der Induktionsgruppe nur für 3,4 Prozent der Zeit von der nullten bis 90sten Minute eingenommen im Gegensatz zur Kontrollgruppe, bei der diese 3 Stadien den zehnfachen Anteil von 34,1 Prozent besitzen. Dies hat darin seinen Grund, daß das Schlafniveau bei der Induktionsgruppe tiefer lag als bei der Kontrollgruppe und etwa die Hälfte der Vpn aus der Induktionsgruppe während des Anflutens und Abflutens die Stadien B_2 und C_0 übersprangen.

Aus der vergleichenden globalen Darstellung der relativen Häufigkeiten für die Stadien A, B, C, D, E wird ersichtlich (s. Abb. 11 und Tab. 3), daß die Vpn der Induktionsgruppe fast zwei Drittel der Zeit von der nullten bis 90. Minute im mitteltiefen Schlaf D

a) Kontrollgruppe

	Vp1	Vp2	Vp3	Vp4	Vp5	Vp6	Vp7	Vp8	$\bar{x} \pm s$
A	5	2,2	10	1,4	2,2	13	19	11	8 $\pm$ 5,9
B	23	47	19	34	31	28	8	10	25 $\pm$ 12
C	0,7	46	64	18	16	51	0,7	49	30,7 $\pm$ 23,1
D	71	5	7	47	43	10	73	27	35,4 $\pm$ 25,8
E	0	0	0	0	0	0	0	2,2	0,3 $\pm$ 0,7

b) Induktionsgruppe

	Vp9	Vp10	Vp11	Vp12	Vp13	Vp14	Vp15	Vp16	$\bar{x} \pm s$
A	1,4	8,2	13,7	19,2	14	18,4	3	3	10,1 $\pm$ 6,7
B	26	20,9	16,8	5,2	15,4	9,6	26,6	24,6	18,1 $\pm$ 7,3
C	21	11,2	3	10,4	8,8	1,4	17,9	11,9	10,7 $\pm$ 6,2
D	50	57,4	74	63	60,3	69,1	54,3	59	60,9 $\pm$ 7,3
E	1,4	2,2	0	2,2	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4 $\pm$ 0,6

Tab. 3: Zusammenstellung der relativen Häufigkeiten der Stadien A, B, C, D, E, ausgedrückt in Prozentzahlen der Ableitungszeit vom Beginn der Etomidateinjektion bis zur 90. Minute, und der für beide Gruppen errechneten Mittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichung S.

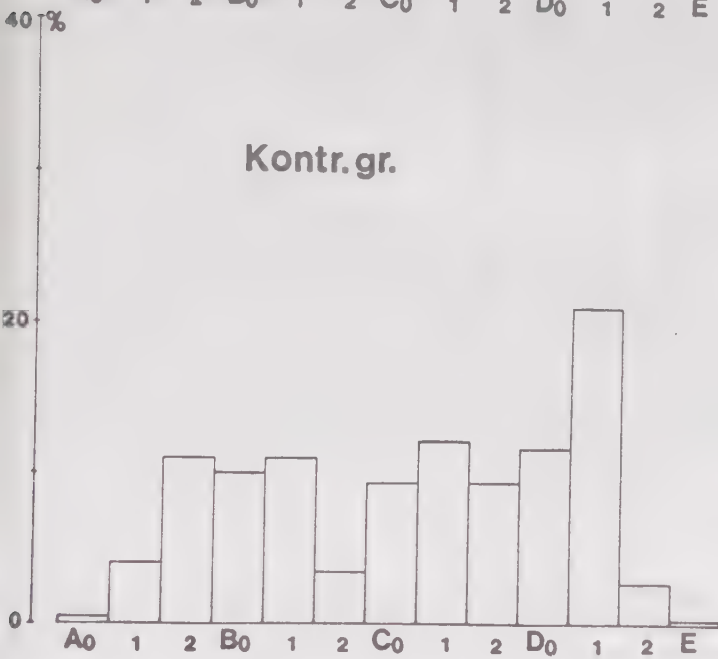
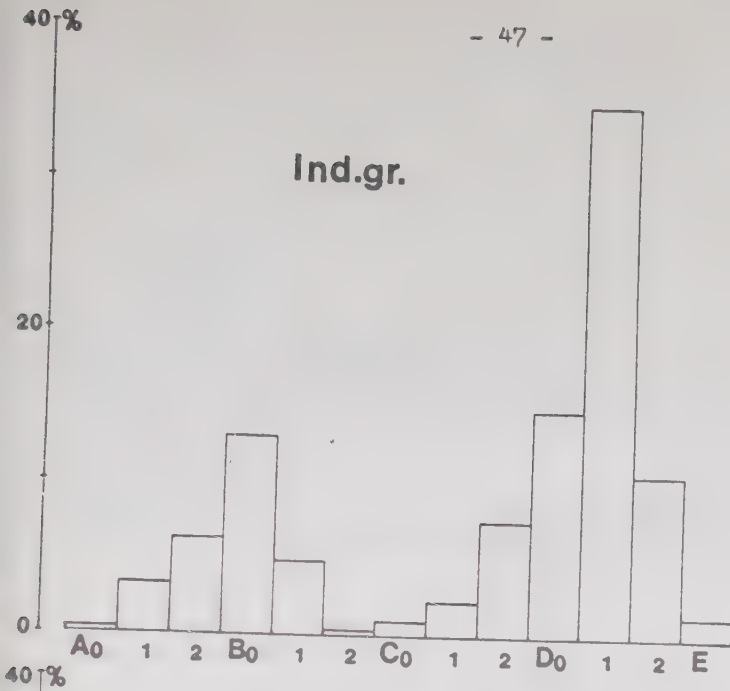


Abb. 10: Säulendarstellung der mittleren relativen Häufigkeit der Vigilanzstadien an der Ableitungszeit von der 0. bis 90. Minute für jede der beiden Gruppen.

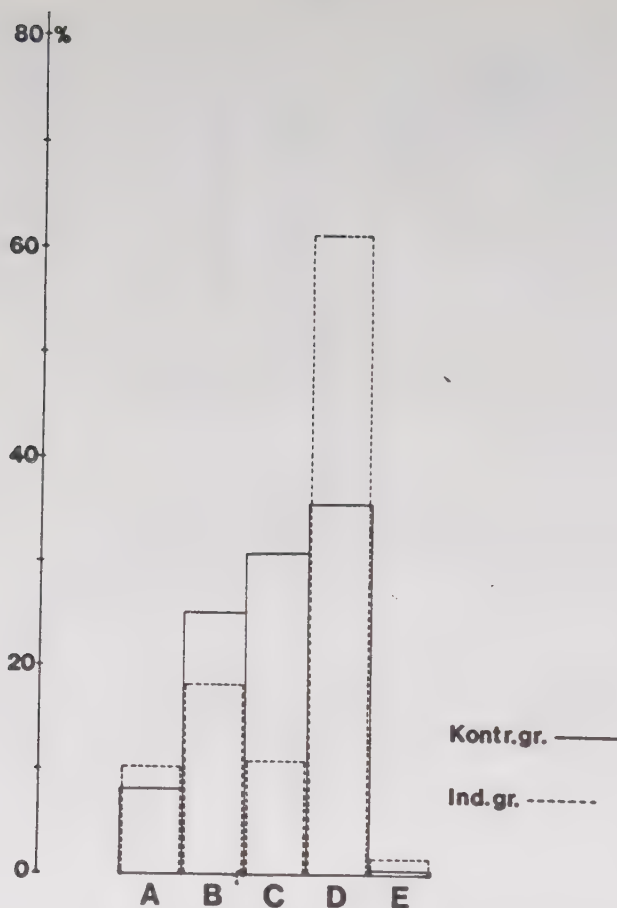


Abb.11 : Vergleichende Säulendarstellung der mittleren relativen Häufigkeit der Stadien A, B, C, D, E an der Ableitungszeit von der 0. bis 90. Minute in beiden Gruppen.

verbringen. Dagegen macht bei der Kontrollgruppe der prozentuale Anteil der Einschlafzeit und der Zeit des leichten Schlafes bereits 56 Prozent aus und auf die mitteltiefe Schlafenszeit entfallen nur mehr 35 Prozent.

Tab. 4

a) Kontrollgruppe

Vp Nr.:	1	2	3	4	5	6	7	8	$\bar{x} \pm s$	
Latenzzeit	24	26	28	28	29	32	28	32	$28,4 \pm 2,6$	Sekunden
Beginn d. narkot. Wirkg.	48	46	38	38	50	52	44	50	$45,8 \pm 5$	Sekunden n. Injektionsbeginn
Ende d. narkot. Wirkg.	65	62	63	63	62	63	66	65	$63,7 \pm 1,4$	Minuten n. Injektionsbeginn
Wirkg. ende	105	90	82	89	90	90	99	87	$90,4 \pm 6,5$	Minuten n. Injektionsbeginn

b) Induktionsgruppe

Vp Nr.:	9	10	11	12	13	14	15	16	$\bar{x} \pm s$	
Latenzzeit	36	20	28	26	28	24	48	22	$29 \pm 8,5$	Sekunden
Beginn d. narkot. Wirkg.	44	30	44	36	36	38	62	36	$40,8 \pm 9,1$	Sekunden n. Injektionsbeginn
Ende d. narkot. Wirkg.	66	64	63	69	64	65	61	64	$64,5 \pm 2,2$	Minuten n. Injektionsbeginn
Wirkg. ende	89	81	90	90	*/	83	90	79	$85,3 \pm 4,5$	Minuten n. Injektionsbeginn

* Vp erreichte Wirkungsende erst nach Versuchsende

2.3 Narkoseverlauf

In Tab. 4 sind die Werte der einzelnen Vpn für

- 1) die Latenzzeit - Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Eintreten der ersten vom Narkotikum abhängigen EEG Veränderung
- 2) den Zeitpunkt des Beginns der narkotischen Wirkung - Zeitpunkt des Erreichens von Schlafstadium C₀ oder tiefer
- 3) den Zeitpunkt des Endes der narkotischen Wirkung - Zeitpunkt an dem das Stadium C₀ unterschritten wurde
- 4) den Zeitpunkt des Wirkungsendes - Zeitpunkt an dem das EEG-Ausgangsverhalten wieder eintrat

zusammengestellt und die Mittelwerte samt Standardabweichung für die beiden Gruppen errechnet. Auf Grund der erheblichen Streubreite der einzelnen Werte innerhalb einer jeden Gruppe und der dementsprechend großen Standardabweichung bleiben jedoch die Differenzen der Mittelwerte alle unter der Signifikanzschwelle. Dies besagt, daß bezüglich der Latenzzeit, des Zeitpunkts des Beginns und des Endes der narkotischen Wirkung und des Zeitpunkts des Wirkungsendes für die Induktionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bestehen.

2.4 Graphoelemente

Aus dem Narkose-EEG der Vpn der beiden Gruppen wurden Graphoelemente des physiologischen Schlafes: Vertexwellen und K-Komplexe, in Form von absoluten Zahlen, ferner Sigma-Aktivitäten, Delta- und Theta-Wellengruppen in Form von Indexzahlen erfaßt.

2.4.1 Sigma-Aktivitäten

Sigma-Aktivitäten bestehen aus rhythmisch wiederkehrenden 13-14Hz-Wellen, deren Amplitude regelmäßig an- und abschwilt. Beim physiologischen Schlaf sind sie im EEG in den Stadien B und C zu finden. In beiden Gruppen traten Sigma-Aktivitäten erst nach dem Einsetzen der narkotischen Wirkung von Etomidate auf. Zur Analyse des zeitlichen Verlaufs der Häufigkeit von Sigma-Aktivitäten haben wir von den Vpn einer jeden Gruppe die Indexzahlen für die Delta-Wellen für jeweils 10 Minutenintervalle beginnend mit der Etomidateinjektion summiert. Aus der Säulendarstellung dieser Summenwerte in Abb. 18 ist ersichtlich, daß während der Narkose die Sigma-Aktivitäten in beiden Gruppen mit etwa gleicher Häufigkeit auftraten. Wesentliche Unterschiede ergaben sich erst in der postnarkotischen Phase. So waren in der Induktionsgruppe von der 60. bis 70. Minute die Sigma-Aktivitäten gegenüber der Kontrollgruppe um 30 Prozent vermehrt und während der 70. bis 80. Minute sogar um 57 Prozent. Auch in der zweiten Ableitungsperiode von der 95. bis 105. Minute waren die Sigma-Aktivitäten bei der Indexgruppe um 148 Prozent häufiger als bei der Kontrollgruppe. Während des dritten nur fünfminütigen Ableitungsintervalls traten in der Kontrollgruppe bei keiner Vp Sigma-Aktivitäten auf, im Gegensatz zur Induktionsgruppe, in der bei insgesamt 6 Vpn noch Sigma-Aktivitäten registriert werden konnten.

2.4.2 Delta-Wellen

Delta-Wellen liegen im Frequenzbereich von 0,5 bis 3 Hz. Im physiologischen Schlaf sind sie charakteristisch für die Stadien D und E. In beiden Gruppen waren Delta-Wellen erst nach Beginn der narkotischen Wirkung von Etomidate

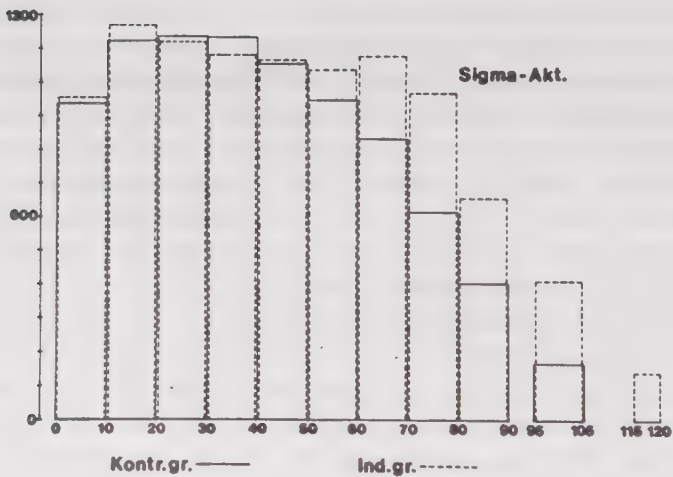
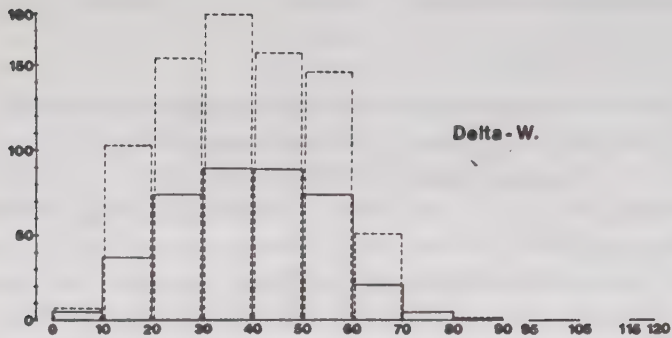


Abb. 12: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Häufigkeit von Sigma-Aktivitäten und Delta-Wellen an Hand von Säulendarstellungen der Indexzahlsummen für 10Minuten-Intervalle.

zu finden. Zur Analyse des zeitlichen Verlaufs des Auftretens der Delta-Wellen haben wir von den Vpn einer jeden Gruppe die Indexzahlen für die Delta-Wellen für jeweils 10 Minuten-Intervalle, beginnend mit der Etomidateinjektion, summiert. Aus der Säulendarstellung dieser Summenwerte in der Abb. 12 ist ersichtlich, daß in den ersten 10 Minuten die Delta-Wellen in beiden Gruppen noch etwa gleich häufig vorkamen, jedoch von der 10. bis 70. Minute konnten bei den Vpn der Induktionsgruppe im Durchschnitt etwa nochmals so viele Delta-Wellen registriert werden als bei den Vpn der Kontrollgruppe. Am größten war die Differenz während der 10. bis 20. Minute, in der Phase des Abflutens von Etomidate und Anflutens von Halothan. In diesem Zeitraum traten bei der Induktionsgruppe die Delta-Wellen um 178 Prozent häufiger auf als in der Kontrollgruppe. In dem ersten postnarkotischen Intervall, von der 60. bis 70. Minute, waren die Delta-Wellen in der Induktionsgruppe noch um 138 Prozent vermehrt gegenüber der Kontrollgruppe. Von der 70. bis 90. Minute konnten nur noch bei je einer Vp aus der Kontrollgruppe und aus der Induktionsgruppe Delta-Wellen registriert werden.

2.4.3 Weitere Graphoelemente

K-Komplexe (bestehend aus 1 bis 2 hohen langsamen Wellen, denen eine Serie von rascheren Wellen folgt) als unspezifische Antwort auf einen Außenreiz im Schlaf konnten bei der Kontrollgruppe 7mal, bei der Induktionsgruppe 9mal registriert werden.

Vertexwellen (steile Wellen, die am Vertex ihr Maximum haben), die häufig bei einem Weckreiz auftreten, ließen sich innerhalb der Induktionsgruppe zweimal und innerhalb der Kontrollgruppe viermal feststellen.

Die Summe der Indexzahlen für die Theta-Wellen (Wellen zwischen 4 und 8 Hz) ergab von allen Vpn der Kontrollgruppe den Wert 4, bei der Induktionsgruppe den Summenwert 78. Diese Differenz kam vor allem durch das gehäufte Auftreten von Theta-Wellen bei Vp 16 zustande (Summenwert 51).

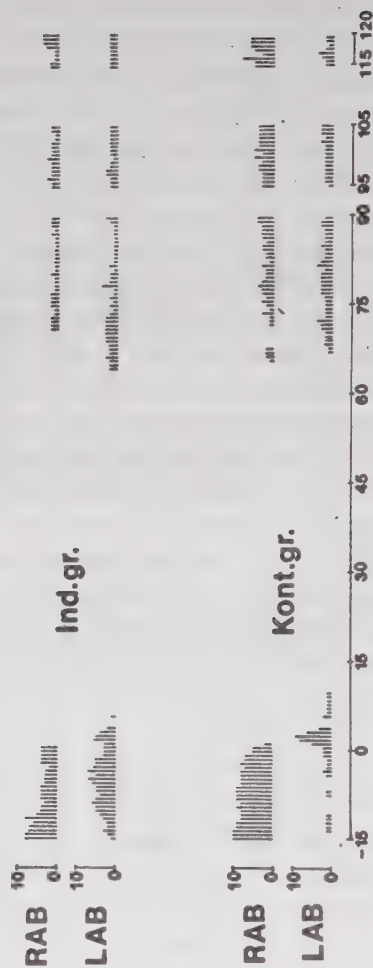


Abb. 13: Zeitlicher Ablauf der mittleren Häufigkeit des Auftretens von RAB und LAB bei der Kontroll- und Induktionsgruppe.

2.5 Okulogramm

2.5.1 Rasche Augenbewegungen (RAB)

Die raschen Augenbewegungen umfassen sowohl Bulbus- als auch Lidbewegungen. Sie sind ein Maß für die motorische Aktivität.

In beiden Gruppen waren RAB von Beginn der Ableitung bis zum Einsetzen der narkotischen Wirkung von Etomidate um die 50. Sekunde vorhanden. Summiert man die auf 40-Sekunden-Intervalle bezogenen Indexzahlen für die RAB von den Vpn jeder der beiden Gruppen während der prä-narkotischen Ableitungszeit bis zum völligen Sistieren der RAB nach Narkosebeginn, so ergibt mit 1622 zu 888 ein Verhältnis von etwa 2 zu 1 zugunsten der Kontrollgruppe. Demnach traten bei den Vpn der Induktionsgruppe die RAB in diesem prä-narkotischen Zeitraum nur etwa halb so häufig auf als bei den Vpn der Kontrollgruppe. Während der Narkose waren bei keiner Vp RAB nachweisbar. Nach Beendigung der Inhalationsnarkose traten bei 2 Vpn aus der Kontrollgruppe zwischen der 65. bis 68. Minute vorübergehend RAB auf und etwa 4 Minuten später setzten dann nacheinander bei den übrigen Vpn der Kontrollgruppe die RAB wieder ein. Bei der Induktionsgruppe traten um die 70. Minute fast gleichzeitig bei den Vpn 9, 11, 13, 15 die RAB wieder auf und die übrigen folgten bis zur 73. Minute nach. Das Summenverhältnis der Indexzahlen für die RAB von den Vpn jeder der beiden Gruppen für den Zeitraum von ihrem ersten Einsetzen bis zur 90. Minute beträgt mit 329 zu 136 wieder etwa 2 zu 1 zugunsten der Kontrollgruppe. In der zweiten und dritten Ableitungsperiode traten bei 3 Vpn der Induktionsgruppe (Vpn 9, 10, 11) die RAB nur sehr sporadisch auf. Insgesamt waren auch während der zweiten und dritten Ableitungsperiode bei der Induktionsgruppe 50 bzw. 41 Prozent RAB registrierbar im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß während des gesamten Versuchs bei der Induktionsgruppe um durchschnittlich 50 Prozent weniger RAB auftraten als bei der Kontrollgruppe.

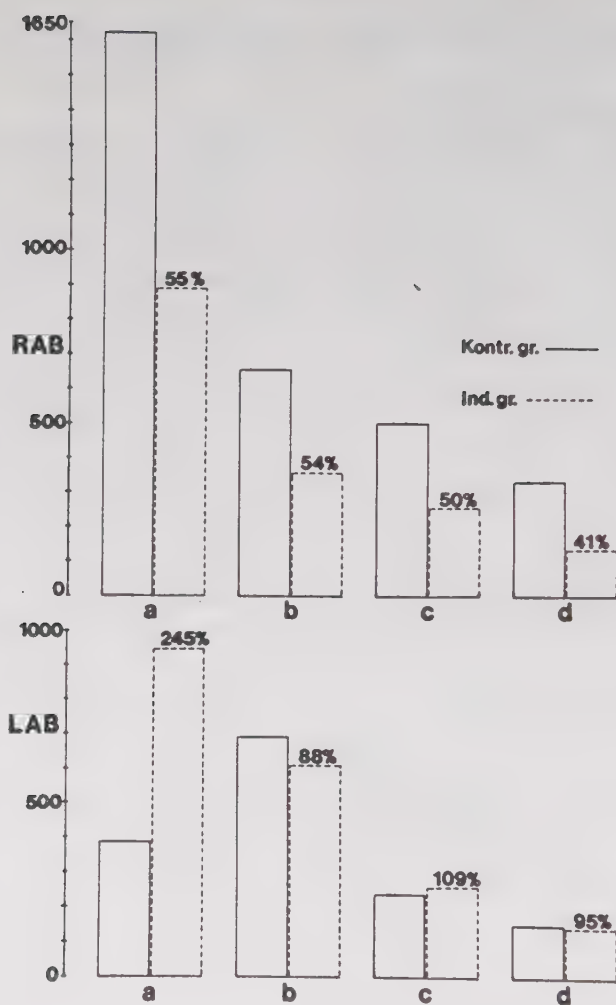


Abb. 14: Säulendarstellungen der Summen der Indexzahlen für die RAB und LAB von den Vpn der Kontrollgruppe und der Induktionsgruppe

- a) vor der Narkose vom Beginn der Ableitung bis zum Aussetzen nach Eintreten der narkotischen Wirkung,
- b) vom Ende der Inhalationsnarkose bis zum Ende der 1. Ableitungsperiode in der 90. Minute,
- c) während der 2. Ableitungsperiode,
- d) während der 3. Ableitungsperiode.

2.5.2 Langsame Augenbewegungen (LAB)

Als langsame Augenbewegungen bezeichnet man sinusförmige, koordiniert horizontal verlaufende Pendelbewegungen der Augenbulbi mit einer Dauer von 3 bis 7 Sekunden.

Zu Beginn der Ableitung ließen sich bei keiner Vp der Kontrollgruppe LAB feststellen; erst ab der 3. Minute traten vereinzelt LAB auf, die sich nach der Etomidateinjektion häuften und von der 4. bis 12. Minute noch vereinzelt auftraten. Im Gegensatz hierzu waren bei den Vpn der Induktionsgruppe LAB bereits von Anfang an vorhanden, traten schon vor der Etomidateinjektion vermehrt auf und setzten nach der 4. Minute aus. Das Summenverhältnis der Indexzahlen für die LAB in diesem Zeitraum beträgt 385 zu 943, damit waren die LAB bei den Vpn der Induktionsgruppe um 140 Prozent häufiger als bei der Kontrollgruppe. Nach Beendigung der Inhalationsnarkose ließen sich bei der Induktionsgruppe bereits ab der 65. Minute wieder LAB feststellen und damit um etwa 3 Minuten früher als bei der Kontrollgruppe. Aus dem Summenverhältnis der Indexzahlen für die LAB von 691 zu 608 ergibt sich, daß in der postnarkotischen Phase bis zur 90. Minute bei der Kontrollgruppe um 14 Prozent mehr LAB vorhanden waren als bei der Induktionsgruppe.

Während des zweiten und dritten Ableitungsintervalls traten bei 4 Vpn aus der Kontrollgruppe und bei einer Vp aus der Induktionsgruppe keine LAB mehr auf. Auch bei den übrigen Vpn hielten sich die LAB nicht mehr kontinuierlich durch, sondern traten größtenteils nur mehr sporadisch auf. Das Summenverhältnis ist für diese beiden Zeiträume in etwa ausgeglichen.

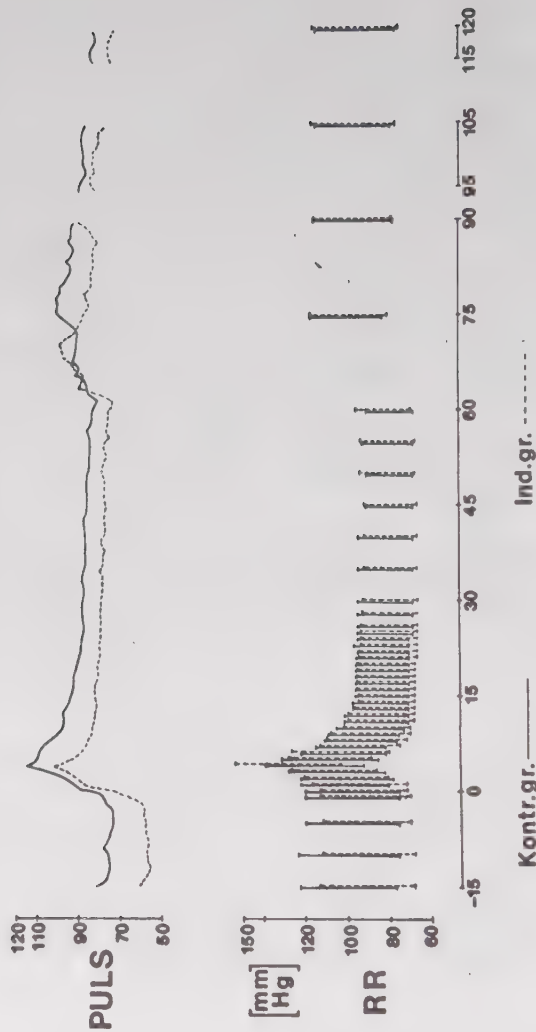


Abb. 15: Vergleichende Darstellung des zeitlichen Verlaufs der für die Kontroll- und Induktionsgruppe errechneten Mittelwerte für Pulsfrequenz und Blutdruck.

2.6 Pulsfrequenz

Zur Verhinderung gefährlicher vagaler Reflexe wurde allen Vpn 15 Minuten vor der Etomidateinjektion 0,5 mg Atropin i.V. verabreicht. In beiden Gruppen war das Frequenzniveau vor der Narkose stabil und stieg in der vorletzten und letzten Minute vor Injektionsbeginn wohl mit unter dem Einfluß der Erwartungsangst leicht an. Als Vergleichswert für die Frequenzänderungen während der Narkose bietet sich der zuletzt ermittelte Wert von der -1. Minute an. Auf die Etomidateinjektion erfolgte mit Einsetzen der narkotischen Wirkung und dem Sistieren der Spontanatmung ein Anstieg der Herzfrequenz, wobei das Maximum bei beiden Gruppen gleich häufig in der 1. Minute bzw. in der 2. Minute erreicht wurde. Diese Frequenzsteigerung betrug bei der Kontrollgruppe im Mittel 24,5 Prozent, bei der Induktionsgruppe 48,3 Prozent. Auf die Intubation reagierten in der Kontrollgruppe 7 Vpn mit einem weiteren Frequenzanstieg und in der Induktionsgruppe 6 Vpn. Dabei war das prozentuale Ausmaß der Frequenzsteigerung bei der Induktionsgruppe wieder höher (s. Tab. 6). Ab der 30. Minute bei der Kontrollgruppe und bereits etwa ab der 20. Minute bei der Induktionsgruppe hatte sich das Frequenzniveau bei Werten stabilisiert, die für die Kontrollgruppe um etwa 15, bei der Induktionsgruppe um 25 Prozent gegenüber der Herzfrequenz in der -1. Minute erhöht waren. Von der 30. bis 60. Minute nahm die Herzfrequenz in beiden Gruppen um 3 bis 4 Schläge pro Minute ab. Auf die Beendigung der Inhalationsnarkose in der 60. Minute reagierten die Vpn mit keiner wesentlichen Änderung der Herzfrequenz. Erst auf die Extubation folgte bei allen Vpn ein sofortiger und starker Anstieg der Herzfrequenz, der bei der Kontrollgruppe im Mittel 25,3 Prozent und bei der Induktionsgruppe 35,8 Prozent betrug, bezogen auf das Frequenzniveau in der 60. Minute. Nach der Extubation blieb die Herzfrequenz bei allen Vpn wesentlich erhöht und begann in Abhängigkeit mit der Zunahme der Regelmäßigkeit der Spontanatmung langsam abzufallen. In der

Tab. 6: Mittelwerte der Pulsfrequenzen:

	Kontrollgruppe	Induktionsgruppe
f -l.min	78,4 ± 10,8	65,3 ± 18
f max Eto	99,3 ± 9,5	91,9 ± 13,8
Δ (f-l., f max Eto)%	24,5 ± 14, %	48,3 ± 34,4 %
f Int	114,6 ± 11,4	100,6 ± 20,2
Δ (f-l., fInt)%	39,1 ± 22,6 %	61,3 ± 36,1 %
f 60.min	84,9 ± 7,4	74,9 ± 12,7
Δ (f-l., f60.)%	9,5 ± 11,3 %	20,3 ± 24,7 %
f Ext	105,5 ± 8,9	100,9 ± 15,7
Δ (f60., fExt)%	25,3 ± 14,3 %	35,8 ± 13,4 %
f 90.min	94,1 ± 9,8	82,3 ± 18,5
Δ (f-l., f90.)%	33,3 ± 27,8 %	42,4 ± 28,1 %
f 120.min	83,9 ± 11,8	71,8 ± 16,6
Δ (f-l., f120.)%	6 ± 8,5 %	12,1 ± 13,9 %

f max Eto = maximale Herzfrequenz nach Injektion von Etomidate und vor der Intubation

fExt, fInt = Herzfrequenz während der auf die Extubation bzw. Intubation folgenden Minute

Δ (f-l., fInt)% = Prozentzahl der Differenz zwischen f-l.min und fInt bezüglich f-l.min

90. Minute war die Herzfrequenz bei der Kontrollgruppe noch um 23,8 Prozent bei der Induktionsgruppe noch um 21,1 Prozent gegenüber dem Frequenzniveau in der 60. Minute erhöht. Bei Versuchsende in der 120. Minute hatten 4 Vpn der Kontrollgruppe und 2 Vpn der Induktionsgruppe das Frequenzniveau der -1. Minute wieder erreicht.

2.7 Blutdruck

Bei allen Vpn war der Blutdruck in der Zeit vor der Narkose stabil. Auf die Intubation folgte in der 4. Minute ein steiler Anstieg bei der Kontrollgruppe im Mittel auf 121/76* und bei der Induktionsgruppe sogar auf 153/102.* Ab der 8. Minute wurden in beiden Gruppen die präanarkotischen Blutdruckswerte unterschritten. In der Kontrollgruppe stellte sich von der 15. Minute ab ein stabiles Blutdruckniveau mit den Mittelwerten 97/72* ein, das erst in den letzten zwanzig Minuten der Narkose auf 92/70* absank. In der Induktionsgruppe pendelte sich der Blutdruck um die 15. Minute auf die Mittelwerte 95/67* ein und sank in der 25. bis 30. Minute nochmals auf 92/66.* Bereits zu Ende der ersten Ableitungsperiode in der 90. Minute hatten die Blutdruckwerte bei den Vpn beider Gruppen das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Blutdruckmittelwerte:

	-1.min	4.min	30.min	[mm Hg]
Kontr.gr.	121 $\pm$ 11 / 76 $\pm$ 6	140 $\pm$ 16 / 93 $\pm$ 12	96 $\pm$ 10 / 70 $\pm$ 8	
Ind.gr.	112 $\pm$ 5 / 70 $\pm$ 4	153 $\pm$ 16 / 102 $\pm$ 10	92 $\pm$ 4 / 66 $\pm$ 3	

* jeweils gemessen in mm Hg

2.8 Atmung

Bezüglich der Atmung zeigten die Vpn beider Gruppen im wesentlichen das gleiche Verhalten. Während der Ableitungszeit vor der Narkose betrug sowohl für die Kontrollgruppe wie für die Induktionsgruppe die Atemfrequenz im Mittel 14 Atemzüge pro Minute. Um das Ende der Etomidateinjektion in der 1. Minute setzte bei allen Vpn die Apnoe ein. Sie wurden dann zunächst über Maske und ab der 3. Minute über den Tubus mit einer Frequenz von 12Hz und einem Atemzugvolumen von 10ml/kg KG beatmet. Die Extubation erfolgte bei der Kontrollgruppe im Mittel um die 69. Minute, bei der Induktionsgruppe im Mittel um die 67. Minute. In Anbetracht der Standardabweichung von plus minus 3 Minuten ist diese Differenz aber nicht signifikant. Eine regelmäßige Spontanatmung lag bei den Vpn beider Gruppen im Mittel ab der 74. Minute wieder vor. Die Frequenz war dabei pro Minute um drei bis vier Atemzüge gegenüber der Ausgangsfrequenz erhöht. Auch bei Versuchsende in der 120. Minute betrug die mittlere Atemfrequenz für beide Gruppen noch 16 und hatte damit noch nicht den Ausgangswert erreicht.

Mittlere Atemfrequenzen:

Zeit	-10.min	0.min	80.min	90.min	105.min	120.min
Kontr.gr.	14 ± 3	15,4 ± 4	17,8 ± 4	17 ± 4	16,6 ± 3	16 ± 4
Ind.gr.	14,2 ± 3	15,3 ± 3	17,4 ± 4	16,1 ± 4	15,5 ± 3	16,1 ± 4

2.9 Subjektives Befinden

Die Angaben über das subjektive Befinden der Vpn vor dem Versuch (v) und nach Ende der ersten Ableitungsperiode in der 90. Minute (n) sind in Tab. 7 zusammengestellt. Eine Veränderung im subjektiven Befinden wurde von allen Vpn angegeben. Am öftesten klagten die Probanden nach der Narkose über Mattigkeit, obwohl sie sich vor dem Versuch noch frisch fühlten. Dies war der Fall bei 5 Vpn der Kontrollgruppe und bei 6 Vpn der Induktionsgruppe. In jeder Gruppe hatten 4 Vpn Sehstörungen in Form von Akkomodationsschwierigkeiten. 5 Probanden aus der Induktionsgruppe und 4 Probanden aus der Kontrollgruppe konnten sich erinnern, geträumt zu haben, dabei hatte Vp 5 Träume mit erotischem Inhalt. Die Vpn 4 und 8 waren beim Erwachen euphorisch. Lediglich Vp 12 aus der Induktionsgruppe klagte nach der Narkose über Kopfschmerzen.

Vp Nr.	Signatur	Kopfschmerzen	Mattigkeit	Sehstörungen	Träume	Übelkeit	Euphorie b. Aufwachen	Kältegefühl	Hautrötung	
		v n	v n	v n		v n		v n	v n	
1	Fu.Fr.		+	+				+		Kontrollgruppe
2	No.Kl.		+							
3	Wu.Ad.		+	+	+					
4	Al.Sa.		+	+			+			
5	Pa.Ru.		+	+	+					
6	La.Ju.				+					
7	Sh.Si.		+	+	+					
8	Ha.Pe.		+	+			+			
9	Ha.Wo.		+							Induktionsgruppe
10	Bö.Pe.		+	+						
11	Dö.Fr.		+							
12	Eb.Ro.	+	+	+	+					
13	Sp.Lu.		+	+	+					
14	Au.Eu.		+	+	+					
15	Kö.Pe.		+	+	+					
16	Sch.Al.		+		+					

Tab. 7: Zusammenstellung der Angaben der Vpn über ihr subjektives Befinden vor (v) und nach (n) dem Versuch.

Vp Nr.	Signatur	Romberg V. u. Tremor	Eudiadochokin.	Seiltänzerang	Blindgang	Fing.-Fing.-V.	Fing.-Nase-V.	Ferse-Knie-V.	Nystagmus	
		v n	v n	v n	v n	v n	v n	v n	v n	
1	Fu.Fr.									Kontrollgruppe
2	No.Kl.				-					
3	Wu.Ad.									
4	Al.Sa.				-					
5	Pa.Ru.					-				
6	La.Ju.									
7	Sh.Si.									
8	Ha.Pe.									
9	Ha.Wo.					-				Induktionsgruppe
10	Bö.Pe.						-			
11	Dö.Fr.									
12	Eb.Ro.									
13	Sp.Lu.									
14	Au.Eu.			-	-					
15	Kö.Pe.									
16	Sch.Al.									

Tab. 8: Zusammenstellung der klinischen Befunde der vor (v) und nach (n) dem Versuch mit den Vpn durchgeführten neurologischen Untersuchungen.

2.10 Neurologische Befunde

Die klinischen Befunde der vor (v) und nach (n) dem Versuch durchgeführten neurologischen Untersuchungen wurden in Tab. 8 zusammengestellt. Je 2 Vpn aus der Kontrollgruppe und der Induktionsgruppe zeigten Koordinationsstörungen beim Finger-Finger-, Finger-Nase- bzw. Ferse-Knie-Versuch. Zwei Vpn aus der Kontrollgruppe waren vor und nach dem Versuch nicht imstande, den Seiltänzer- und Blindgang zu absolvieren. Eine Vp aus jeder Gruppe konnte nach dem Versuch den Blind- bzw. Seiltänzergang nicht durchführen.

Zusammenfassung:

Die bei den Vpn der Kontrollgruppe und der Induktionsgruppe in gleicher Weise durchgeführten klinisch experimentellen Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Das Wirkungsmaximum von Etomidate lag bei den Vpn der Kontrollgruppe niedriger als bei den Vpn der Induktionsgruppe, insofern aus der ersteren 7 Vpn das Schlafstadium D_2 und nur eine das Stadium E erreichte, hingegen aus der Induktionsgruppe 7 Vpn in das tiefe Schlafstadium E fielen und nur eine in D_2 .
Damit beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Hypothese, daß durch Enzyminduktion das Wirkungsmaximum von Etomidate vergrößert wird, auf Grund unserer Beobachtungen bei Anwendung des Student-Tests weniger als 0,1 %. ($t = 4,24$ und damit gilt für die Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese: $P(t \geq t_{14} = 4,14) = 0,001$)
- 2) Das Wirkungsmaximum von Halothan lag bei der Kontrollgruppe niedriger als bei der Induktionsgruppe, insofern alle Vpn der Induktionsgruppe das mittlere Schlafstadium D erreichten, von der Kontrollgruppe jedoch nur etwa die Hälfte der Vpn und die übrigen im leichten Schlafstadium C verblieben. Bei Anwendung des Student-Tests beträgt auf Grund unserer Beobachtungen die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Hypothese, daß durch Enzyminduktion das Wirkungsmaximum von Halothan vergrößert wird, weniger als 5 %. (von der 30. bis 60. Minute ist stets: $t = 2,14$ und für die Wahrscheinlichkeit d. Nullhypothese gilt damit: $P(t \geq t_{14} = 2,14) = 0,05$)
- 3) Bezüglich Latenzzeit ($t = 0,19$), Beginn der narkotischen Wirkung ($t = 1,27$), Ende der narkotischen Wirkung ($t = 0,89$) und Wirkungsende ($t = 0,24$) zeigten sich zwischen der Kontroll- und Induktionsgruppe keine signifikanten Unterschiede.
- 4) a) Sigma-Aktivitäten traten während der Narkose in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. In der postnarkotischen Phase konnten die Sigma-Aktivitäten bei der Induktionsgruppe von der 60.-90. Minute im Mittel um 42% häufiger registriert werden als bei der Kontrollgruppe und in der zweiten Ableitungsperiode sogar um 148 %.

- b) Delta-Wellen traten während der 10. bis 70. Minute bei der Induktionsgruppe durchschnittlich zweimal so häufig auf als bei der Kontrollgruppe.
- 5) a) RAB waren in beiden Gruppen während der Narkose nicht vorhanden. In der übrigen Ableitungszeit konnten sie innerhalb der Kontrollgruppe doppelt so häufig festgestellt werden als bei der Induktionsgruppe.
b) LAB waren in der präanarkotischen Phase bei der Induktionsgruppe um 145 % vermehrt vorhanden. Während der übrigen Phasen des Auftretens von LAB war die Häufigkeit in beiden Gruppen etwa gleichverteilt.
- 6) Bezüglich Pulsfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion

In Bezug auf die in der Einleitung dargelegte Fragestellung, ob durch Enzyminduktion die narkotische Wirkung von Halothan beeinflusst wird, ergaben die durchgeführten Versuche ein signifikantes Ergebnis:

Sowohl bei Halothan als auch bei Etomidate^R führte die Enzyminduktion nach siebentägiger Einnahme von täglich 2 Tabletten Luminal^R 0,1 zu einer signifikanten Wirkungsverstärkung, insofern die Probanden der Induktionsgruppe tiefere Schlafstadien erreichten und in der Induktionsgruppe die Delta-Wellen während der Narkose um etwa 100% vermehrt waren.

Dieser Verstärkungseffekt der Enzyminduktion für die Narkotika Halothan und Etomidate^R könnte von klinischer Bedeutung sein, insofern sich nach Enzyminduktion die gleichen Narkosestadien mit einer geringeren Dosierung von Etomidate^R und Halothan und damit auch unter Umständen geringeren Herz- und Kreislaufbelastungen erreichen ließen.

Während Latenzzeit, Beginn und Ende der narkotischen Wirkung durch die Enzyminduktion unbeeinflusst blieben ergab sich für die Wirkungsdauer von Halothan innerhalb der Induktionsgruppe eine Verkürzung von im Mittel 5 Minuten. Dieses Ergebnis liegt allerdings außerhalb des Signifikanzbereichs

In Anbetracht der geringen Metabolisierungsrate von Halothan, die sich nach den Untersuchungen von Stier (11), Rehder et alii (9) in der Größenordnung von 15 - 20 % bewegt, kann allerdings auch kein allzu großer Einfluß der Enzyminduktion auf die Elimination von Halothan erwartet werden. Zu bemerken bleibt noch, daß weder in der Kontrollgruppe noch nach Enzyminduktion während der Halothannarkose "Krampfwellen" d.h. Graphoelemente vom "spike and wave" Typ registriert werden konnten.

Literaturverzeichnis

- (1) Atallah, M. M., Geddes, J. C., Metabolism of halothane during and after anaesthesia in man.
Brit. J. Anaesth., 45 (1973), 464-470
- (2) Bauer, A., Der Metabolismus von Halothan nach Enzym-induktion.
Dissertation (unveröffentlicht)
- (3) Doenicke, A., General pharmacology of barbiturates.
Duration of action, metabolism, physico-chemical factors.
Acta anaesth. Scandinav., 1965: Supplement XVII/11
- (4) Doenicke, A., Kugler, I., Schellenberg, A., Günther, Th.,
The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia.
Brit. J. Anaesth., 38 (1966), 580ff
- (5) Dyke, R. A. van, Chenoweth, M. B., Metabolism of volatile anesthetics.
Anesthesiology 26 (1965), 348-357
- (6) Frey, R., Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Hrsgb.
Berlin² 1971
- (7) Kugler, J., Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis.
Stuttgart² 1966
- (8) Price, H. L., Linde, H. W., and Morse, H. T., Central nervous actions of halothane affecting the systemic circulation.
Anaesthesiology, 24 (1963), 770
- (9) Rehder, K., Forbes, J., Alter, H., Hessler, O., Stier, A., Halothane biotransformation in man: A quantitative study.
Anaesthesiology, 28 (1967), 711-715

- (10) Stier, A., Zur Frage der Stabilität von Halothan
(2Brom-2Chlor-1,1,1-Trifluoräthan) im Stoff-
wechsel.
Naturwissenschaften, 51 (1964)
- (11) Stier, A., Alter, H., Stoffwechselprodukte des Ha-
lothan im Urin.
Anaesthesist, 15 (1966), 154-155

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. J. Kugler für die Auswertung der EEG-Befunde. Ferner gilt mein Dank Frl. M. Laub für die vielseitige praktische Hilfe.

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 13. Oktober 1941 in Straubing als Sohn des Tierarztes Dr. med. vet. Hermann Fertig und seiner Ehefrau Maria Fertig, geborene Schäffer. Wie meine Eltern, bekenne ich mich zum römisch katholischen Glauben. Ich besitze durch Geburt die deutsche Staatsbürgerschaft. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Sünching trat ich 1951 an das Humanistische Gymnasium in Straubing über und erwarb 1960 das Reifezeugnis.

Für das Wintersemester 1960/61 immatrikulierte ich mich an der Ludwig Maximilian Universität München, um Philosophie und Physik zu studieren. Am 17. Dezember 1964 wurde ich "magna cum laude" zum Dr. phil. promoviert.

Anschließend führte ich das bisher im Nebenfach begonnene Studium der Katholischen Theologie als Hauptfach weiter und erwarb am 26. Juli 1967 das Diplom der Theologischen Fakultät der Universität München. Während meines Zweitstudiums war ich Stipendiat der Stiftung des Volkswagenwerkes. Ab Wintersemester 1966/67 begann ich Mathematik zu studieren. Seit 1. Juli 1968 bin ich als wissenschaftlicher Assistent an der Universität Regensburg beim Lehrstuhl für Philosophie (Prof. Dr. E. Zellinger) tätig. Im September 1969 bestand ich das Staatsexamen für das Lehramt an den Gymnasien im Fach Mathematik in Verbindung mit Katholischer Religionslehre. Soweit es meine Assistententätigkeit zuließ studierte ich mit Genehmigung von Prof. Zellinger seit Wintersemester 1969/70 Medizin an der Universität München. Im Herbst 1970 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1973 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 27. Oktober 1973 habe ich geheiratet und wurde am 31. 1. 1976 Vater einer Tochter.

Für das medizinische Staatsexamen habe ich mich zum ersten Termin im Herbst 1976 angemeldet.

